

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON

U.E.R. DE MEDECINE LYON SUD OUEST

Année 1976 - N. 360

LUPUS ERYTHEMATEUX AIGU DISSEMINÉ ET PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE

Association ou coïncidence ?

Thèse

présentée

à l'Université Claude Bernard LYON

et soutenue publiquement le 30 septembre 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

DESAEGHER Jean - Louis

né le 9 mai 1951

à Diégo - Suarez (Madagascar)

Ancien élève de l'école du Service de Santé des Armées



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président : Mr le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Mr le Professeur EL BAZ

Deuxième Vice Président : Mr P. PONCET, Maitre-assistant

Troisième Vice Président : Mr M.H. BONNET, étudiant

Secrétaire Général de L'Université : Mr J. RAMBAUD, Administrateur
civil

Unités d'Enseignement et de Recherche (U.E.R.)

U.E.R. de Médecine GRANGE-BLANCHE : Mr le Docteur B. SALLE, Maitre
de Conférences

U.E.R. de Médecine ALEXIS-CARREL : Mr le Professeur C. GIROD

U.E.R. de Médecine LYON-NORD : Mr le Professeur J.P. GARIN

U.E.R. de Médecine SUD-OUEST : Mr le Professeur J.M. ROBERT

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques : Mr le Professeur L. ODDOUX

U.E.R. des Techniques de Réadaptation : Mr A. MORGON, Maitre de
Conférences

U.E.R. de Biologie Humaine : Mr le Professeur J.C. CZYBA

U.E.R. d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur
d'E.P.S.

U.E.R. des Sciences Odontologiques : Mr le Docteur R. VINCENT

U.E.R. de Mathématiques : Mr le Professeur H. BUCHWALTER

U.E.R. de Physique : Mr le Professeur R. UZAN

U.E.R. de Chimie et Biochimie : Mr le Professeur J. HUET

U.E.R. des Sciences de la Nature : Mr le Professeur J. BRUN

U.E.R. des Sciences Physiologiques : Mr R. FONTANGES, Maitre de
Conférences

U.E.R. de Physique Nucléaire : Mr le Professeur A. SARAZIN

U.E.R. de Mécanique : Mr le Professeur J. MATHIEU

Observatoire de Lyon : Mr le Professeur J.H. BIGAY

I.U.T. 1 : Mr le Professeur B. POYET

I.U.T. 2 : Mr J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

U.E.R. DE MEDECINE LYON SUD-OUEST

PROFESSEURS TITULAIRES

Mrs BRUN Jacques	Clinique Pneumo-Phtisiologique
COLOMB Daniel	Dermatologie
GIRARD Paul	Clinique Neuro-Psychiatrique et d'Hygiène mentale
GUILLEMIN Georges	Clinique Chirurgicale
LATARJET Michel	Clinique Chirurgicale
MAYER Marcel	Cancérologie
NORMAND Jean	Cardiologie
NOTTER Armand	Gynécologie Obstétrique
PINET Edouard	Radiologie
PLAUCHU Marcel	Endocrinologie et Médecine Interne
ROBERT Jacques	Chaire de Génétique Médicale
TOLOT François	Médecine Interne - Médecine du Travail
VACHON Alphonse	Clinique Médicale - Maladies de l'Appareil digestif
VINCENT Daniel	Chaire de Biochimie appliquée

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Mrs BRAILLON Georges	Anatomie
GILLY Robert	Pédiatrie
LAPRAS Claude	Neuro-Chirurgie
LOUISOT Pierre	Biochimie
MORET Robert	Biophysique
PERRIN FAYOLLE Max	Pneumo-Phtisiologie
SITE Jean	Mathématiques - Statistiques - Informatique
VIALLIER-RAYNARD Jean	Bactériologie - Virologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mrs ARCHIMBAUD Jean Pierre	Urologie
BERARD Philippe	Chirurgie Générale
BERTRAND Jean Louis	Maladies Infectieuses
Mme BONNET Mireille	Ophtalmologie
Mrs BOUVIER Maurice	Rhumatologie
CABANAC Michel	Physiologie
CROISILLE Marc	Radiologie
DE VILLARD Régis	Neuro-Psychiatrie
DUBOIS Paul	Histologie
HAGUENAUER Jean-Paul	O.R.L.
JEANNEROD Marc	Médecine Expérimentale
JOUVENCEAUX André	Hémobioologie
LAIR Jacques	Stomatologie
LEVRAT Roger	Médecine Interne
LOMBARD PLATET Roger	Séméiologie Chirurgicale
MICHEL Albert	Anesthésiologie
MOLLARD Pierre	Chirurgie Infantile
PALIARD Pierre	Séméiologie Médicale
REBOUILLAT Jacques	Chirurgie Générale
REVILLARD Jean Pierre	Néphrologie
ROCHET Michel	Anatomie Pathologique
ROMAGNY Gabriel	Pédiatrie
TERMET Hubert	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
TETE Roger	Médecine Interne
THOULON Jean-Marie	Gynécologie Obstétrique
TOUBOUL Paul	Cardiologie
TRILLET Marc	Neurologie

Examineurs de la thèse :

- Président : Monsieur le Professeur D. COLOMB
- Assesseurs: Monsieur le Professeur Agrégé M. BOUVIER
Monsieur le Professeur Agrégé J.P. REVILLARD
Monsieur le Professeur Agrégé R. LEVRAT.

A MES PARENTS,

Puisse être ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon extrême affection.

A MA FEMME,

Avec tout mon Amour.

A NOTRE FILS DENIS,

Qui fait notre joie et dont le babil joyeux a émaillé chaque page de ce travail.

A MES BEAUX-PARENTS,

Qui m'ont accueilli comme leur propre fils. En témoignage de ma profonde affection.

A MA SOEUR, A MON BEAU-FRERE, A MES NEVEUX,

A TOUTE MA FAMILLE,

A TOUTE MA BELLE FAMILLE,

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur D. COLOMB,

Nous avons été son externe durant un semestre au cours duquel nous avons pu apprécier sa gentillesse, ses compétences, sa disponibilité.

Nous espérons que ce travail ne le décevra pas et nous lui présentons nos respectueux sentiments.

A MESSIEURS LES MEMBRES DU JURY,

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ M. BOUVIER,

Il a accepté avec beaucoup de gentillesse de nous juger. Nous n'avons pas eu l'honneur d'être l'un de ses externes, mais nous avons pu profiter au cours de nos études de ses cours magistraux. Nous souhaitons que le sujet de notre travail l'intéressera.

Nous l'assurons de notre profonde reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ J.P. REVILLARD,

Il nous a toujours reçu avec beaucoup d'amabilité et de gentillesse.

Nous lui sommes reconnaissant des conseils qu'il a bien voulu nous prodiguer. Nous espérons ne pas l'avoir déçu et l'assurons de notre attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ R. LEVRAT,

Il nous a fait l'honneur de nous juger et il nous a accueilli avec beaucoup de sympathie.

Nous n'avons pas été son externe mais nous avons pu apprécier ses qualités intellectuelles et ses qualités pédagogiques au cours de nos études.

Nous l'assurons de notre profond respect.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX,

MONSIEUR LI PROFESSEUR AGREGE M. CROISILLE,

MONSIEUR LE DOCTEUR B. CHATAING,

MONSIEUR LE DOCTEUR J. CARRIER,

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TRAEGER,

MONSIEUR LE PROFESSEUR D. COLOMB,

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE M. GIROUD.

(Hôpital DESGENETTES)

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. GRATALOUP,
Ancien Commandant en Second de l'Ecole du Service de Santé des
Armées,

Les sept années que nous avons vécues à son
contact nous ont permis d'apprécier l'immensité de ses
qualités morales, humaines et professionnelles.

Nous avons été extrêmement sensible à l'accueil
chaleureux qu'il a toujours su, quelles que soient les
conjunctures, réserver à chacun de ses élèves et à la
disponibilité dont il a toujours fait preuve.

Nous n'oublierons pas ce qu'il a bien voulu
nous enseigner et sa droiture et son haut sens moral
resteront toujours pour nous des souvenirs inoubliables.

Nous l'en remercions ici et nous l'assurons de
notre profond et respectueux attachement.

A MONSIEUR LE MEDECIN PRINCIPAL J. LEROY

Il a été notre commandant de compagnie pendant
six ans et nous le remercions de sa compréhension et de
nous avoir aidé dans nos premiers pas d'étudiant.

Qu'il soit assuré de notre gratitude et de notre
profond attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. VITTORI,

Assistant des Hôpitaux
Chef de Clinique à la Faculté

Nous connaissons l'intérêt qu'il porte à ce travail dont il nous a confié le sujet.

Nous avons été très sensible à sa disponibilité de tous les instants, à sa gentillesse et à son amabilité. Les conseils éclairés qu'il a bien voulu nous prodiguer au cours de l'élaboration et de la rédaction de ce travail nous ont été extrêmement précieux.

Nous avons beaucoup appris au cours d'une année à son contact et nous avons pu apprécier ses qualités intellectuelles et pédagogiques qui ont fait l'admiration de la totalité des étudiants qui l'ont côtoyé.

Nous espérons que ce travail que nous avons pu réaliser grâce à son concours ne le décevra pas et nous l'assurons de notre profond attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M.F. KAHN,
Chef de Service à l'Hôpital BICHAT (PARIS),

Nous le remercions de sa gentillesse et de
son amabilité.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. QUILICHINI,
Chef de Service à l'Hôpital CHALUCET (TOULON),

Nous avons été très sensible à sa disponibilité
et à l'intérêt qu'il a porté à la réalisation de ce
travail qui concerne l'une de ses malades.

Nous le remercions vivement et nous l'assurons
de notre profond respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. ARNAUD,
Médecin à SAINT-MAXIME.

A MONSIEUR LE MEDECIN GENERAL INSPECTEUR Y. MARTIN-SIBILLE
Commandant l'Ecole du Service de Santé des Armées,

Nous avons pu au cours de nos sept années
d'Ecole passées sous son commandement apprécier ses
qualités humaines et professionnelles.

A MONSIEUR LE MEDECIN CHEF J. SEPETJIAN
Commandant en second l'Ecole du Service de Santé des Armées.

A MONSIEUR LE PHARMACIEN CHIMISTE PRINCIPAL G. BOURMAUD
Commandant de notre compagnie.

Au Personnel Médical et para médical des différents services hospitaliers où nous avons effectué nos stages.

Aux Officiers, sous-officiers et sapeurs du Service de Secours et Lutte contre l'Incendie de la Communauté Urbaine de Lyon pour l'excellent accueil qu'ils nous ont réservé au cours de notre stage effectué dans le cadre de la médicalisation du Secours routier.

A nos camarades de l'Ecole du Service de Santé des Armées de la Promotion 1969 "STRASBOURG".

A tous nos camarades de l'Ecole du Service de Santé des Armées.

I N T R O D U C T I O N

La coexistence chez un même malade de deux affections peu fréquentes et distinctes représente une éventualité qui mérite l'attention.

L'occasion nous a été donnée d'observer une jeune malade présentant un lupus érythémateux aigu disséminé et une porphyrie aiguë intermittente évoluant depuis quelques années. Nous avons de ce fait pensé qu'il pouvait être intéressant de rapporter un tel cas.

A ce sujet, nous avons essayé de rechercher dans la littérature outre les cas similaires, les associations ou coexistences décrites d'une part avec la porphyrie aiguë intermittente, d'autre part avec le lupus érythémateux disséminé.

Notre travail portera dans une première partie sur un rappel de la porphyrie aigüe intermittente et les divers états pathologiques décrits avec cette affection. Dans une seconde partie, nous envisagerons après un très bref rappel du lupus érythémateux aigü disséminé, entité connue, les multiples observations qui font état de la coexistence de cette maladie avec des affections variées.

NOTRE OBSERVATION

=====

O B S E R V A T I O N

=====

I - RAPPEL DE PUBLICATION

=====

Notre cas d'association Lupus Erythémateux Disséminé et Porphyrie Aigüe Intermittente a déjà fait l'objet d'une publication dans la Nouvelle Presse Médicale par QUILICHINI et GUERDER (152) :

"Mademoiselle Danielle V..., 22 ans, est suivie depuis l'âge de 16 ans pour un lupus érythémateux disséminé. Il s'agit d'une forme cutanéopéricardo-polyarthritique biologiquement typique dépourvue de toute atteinte rénale et soumise à un traitement d'entretien de 15 à 20 mg quotidien de prednisolone.

Elle est hospitalisée d'urgence il y a 5 mois pour un syndrome douloureux

abdominal pseudo-chirurgical associé à une aréflexie ostéotendineuse sans trouble sensitivo-moteur. L'émission d'urines rouges porto conduit au diagnostic de porphyrie aigüe intermittente confirmé par les examens suivants :

<u>URINES</u> :	- Acide delta-amino-levulinique	:	0,295	mg/24h
	- porphobilinogène	:	33,36	mg/24h
	- coproporphyrines	:	2472	ug/24h
	- uroporphyrines	:	140.880	ug/24h
<u>SELLES</u> :	- coproporphyrines	:	72	ug/g
	- protoporphyrines	:	71,4	ug/g
	- uroporphyrines	:	2,7	ug/g "

II - LE SEJOUR DANS LE SERVICE

=====

Le 25 Août 1974

La malade est hospitalisée dans le service de Dermatologie de l'Hôtel-Dieu (Professeur COLOMB). Cette hospitalisation est motivée par une exacerbation de douleurs abdominales apparues huit jours auparavant, avec tendance lipothymique, alors que la malade se trouve dans un train en gare de Perrache.

A noter que cette malade, suivie et traitée à TOULON à l'hôpital Chalucet dans le service de Médecine Interne (Docteur QUILICHINI), se trouvait dans ce train à LYON à la

suite d'une fugue qu'elle venait d'effectuer.

L'interrogatoire et l'examen de la malade nous apprennent que :

A - LE LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ

est apparu il y a 7 ans et a fait l'objet d'un diagnostic précis depuis 6 ans. Il s'est manifesté par un ves-pertilio, par une péricardite et une atteinte pleurale : la malade est à la corticothérapie depuis le début de l'affection, ce qui a entraîné l'apparition de très nombreuses vergetures au niveau de l'abdomen, de la face interne des cuisses et des seins.

L'examen à l'entrée dans le service montre que les lésions cutanées du lupus érythémateux disséminé siègent essentiellement au niveau de la face, respectant les oreilles, le cou, le décolleté et les mains. Il n'existe apparemment pas d'atteinte viscérale : pas d'hépatomégalie, pas de splénomégalie, pas d'atteinte pleurale ni d'atteinte articulaire.

Il semble en revanche exister une atteinte musculaire du fait de douleurs, surtout nettes à la pression des quadriceps. Le caractère douloureux de cette atteinte élimine à priori une myopathie des corticoïdes.

Les examens biologiques pratiqués montrent :

- une anémie profonde avec hémocrite à 29 % qui conduit à pratiquer un bilan d'hémolyse et un bilan de coagulation qui reviendront normaux.

- l'absence de leucopénie.

- d'importantes perturbations de l'ionogramme sanguin avec hyponatrémie et hyperazotémie. Un simple examen d'urine ne montre pas d'albuminurie. L'on apprend que deux ponctions-biopsies rénales ont été pratiquées à l'hôpital de la Timone à MARSEILLE en 1967 et en 1972. Elles étaient normales : QUILICHINI (152).

- l'électrocardiogramme pratiqué dans le service est normal. La cuti-réaction est négative, la vitesse de sédimentation est à 55 %.

1 - Résultats des Numérations Formules

du 26 août 1974 :

Hématies.....	3.230.000/mm ³
Hématocrite.....	29 %
Hémoglobine.....	9 g/100 ml
Val. Glob. Relative.....	0,86
Val. Glob. Absolue.....	28 pg
Vol. Cell. Moyen.....	89,5 u ³
Conc. Moy. Hb.....	31 %
Plaquettes.....	142.000 /mm ³
Leucocytes.....	6700 / mm ³
Polynucléaires....	Neutro..... 94 %
	Eosino..... 0 %
	Baso..... 0 %

Lymphocytes.....	0 %
Grands Lympho.....	6 %
Monocytes.....	0 %

du 28 août 1974 :

Hématies.....	2.940.000 /mm ³
Hématocrite.....	24 %
Hémoglobine.....	8,3 g/100 ml
Val. Glob. Relative.....	0,88
Val. Glob. Absolue.....	28 pg
Vol. Cell. Moyen.....	81,5 u ³
Conc. Moy. Hb.....	34,5 %
Plaquettes.....	126.000 /mm ³
Leucocytes.....	9.100 /mm ³
Polynucléaires.....	Neutro..... 95 %
	Eosino..... 0 %
	Baso..... 0 %
Lymphocytes.....	0 %
Grands Lympho.....	3 %
Monocytes.....	2 %

2 - Résultats des Ionogrammes Sanguins

du 26 août 1974 :

Hématocrite.....	28 %
Sodium.....	115 mEq/l
Potassium.....	3,2 mEq/l
Chlorures.....	82 mEq/l
Bicarbonates.....	23,5mEq/l
Protéines totales.....	67 g/l
Urée.....	0,78 g/l

du 31 août 1974 :

Hématocrite.....	34 %
Sodium.....	127 mEq/l
Potassium.....	3,8 mEq/l
Chlorures.....	93 mEq/l
Bicarbonates.....	22 mEq/l
Protéines Totales.....	77 g/l
Urée.....	0,76 g/l

3 - Electrophorèse des Protéines du 27 août 1974

Protéines totales.....	69,5 g/l
Albumine..... 42,5 %.....	29,5 g/l
Globulines :	
alpha 1 : 5 %.....	3,5 g/l
alpha 2 ; 8 %.....	5,5 g/l
béta : 10 %.....	7 g/l
gamma : 34,5 %.....	24 g/l

4 - Recherche d'Anticorps

ANTICORPS ANTI-NUCLEAIRES

Aspects homogènes :	POSITIF 1/16000
Anti-A.D.N. :	POSITIF 1/1024
Autres types :	NEGATIF

ANTICORPS ANTI-RETICULINE

Absence d'anticorps

ANTICORPS ANTI-MUSCLES LISSES

Absence d'anticorps

ANTICORPS ANTI-MITOCHONDRIES

Absence d'anticorps

ANTICORPS ANTI-SURRENALES

Absence d'anticorps

ANTICORPS ANTI-THYROIDE

Anti-microsomes

Absence d'anticorps

Anti-colloïdes

Absence d'anticorps

ANTICORPS ANTI-ESTOMAC

Absence d'anticorps

ANTICORPS ANTI-SUBSTANCE INTERCELLULAIRE

Absence d'anticorps

ANTICORPS ANTI-MEMBRANE BASALE

Absence d'anticorps

- B - LA PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE

Ne fait aucun doute : la malade a d'ailleurs été hospitalisée d'urgence pour des douleurs abdominales. A l'examen, il existe de violentes douleurs abdominales sans topographie précise et sans trouble du transit. Ces douleurs ont été notablement aggravées par l'emploi de divers antalgiques mais également par l'emploi de Phénothiazine Chlorpromazine (LARGACTIL) et de Noramidopyrine (BARALGINE).

Deux jours après l'entrée dans le service, l'arrêt de toute thérapeutique, associé au repos, a d'ailleurs remarquablement fait céder les douleurs et la palpation abdominale est pratiquement indolore.

A ce tableau s'associe l'émission d'urines claires qui deviennent très sombres après quelques instants d'exposition à la lumière.

Enfin il existe une atteinte neurologique périphérique avec trouble de la sensibilité superficielle au niveau des membres inférieurs et une abolition des réflexes ostéotendineux rotuliens et achilléens ainsi que du réflexe idiomusculaire témoignant de l'atteinte myogène. De plus, on note une paralysie des muscles releveurs du pied gauche, signant une paralysie du sciatique poplité externe de ce côté.

Les réflexes des membres supérieurs sont en revanche très nets. Cette atteinte multinévritique est responsable de douleurs à type de lancées.

Il faut enfin signaler que la malade présente un tableau psychique curieux, avec prostration et catatonie, à mettre sur le compte de la porphyrie, mais dans lequel la corticothérapie au long cours est peut-être en partie responsable.

Il n'existe aucune lésion cutanée de porphyrie ; la malade n'a jamais présenté de bulles. Les pouls périphériques sont parfaitement perçus, mais l'on note une lésion noirâtre douloureuse de l'extrémité distale du deuxième orteil gauche ressemblant à une nécrose d'origine vasculaire. Il n'y a pas d'atteinte respiratoire, pas de dyspnée ni de tirage.

1 - Résultats des Bilans Effectués

Fer Sérique.....	45 ug/100 ml
Capacité totale de fixation (I.B.C.).....	243 ug/100 ml
Coefficient de Saturation.....	18,5 %
Calcémie.....	90 mg/l
Acide Urique.....	110 mg/l
Créatinine sérique.....	19 mg/l
Test du Latex.....	Négatif
Test du Waaler Rose.....	Négatif

2 - Chromatographie des Porphyrines Urinaires

Elle montre des valeurs très augmentées :

UROPORPHYRINES.....	15974 ug %.....	12779 ug/24h
PORPHYRINES HEPTACARBOXYLIQUES....	524 ug %.....	419 ug/24h
PORPHYRINES HEXACARBOXYLIQUES.....	578 ug %.....	462 ug/24h
PORPHYRINES PENTACARBOXYLIQUES....	318 ug %.....	254 ug/24h
COPROPORPHYRINES.....	334 ug %.....	267 ug/24h

Remarquons toutefois que ces valeurs, pour augmentées qu'elles soient, sont inférieures à celles publiées par QUILICHINI (152).

3 - Chromatographie des Porphyrines Fécales

UROPORPHYRINES : non dosables : contamination par un pigment.

PORPHYRINES HEPTACARBOXYLIQUES.....	0 ug/g
PORPHYRINES HEXACARBOXYLIQUES.....	0 ug/g
PORPHYRINES PENTACARBOXYLIQUES.....	23 ug/g
COPROPORPHYRINES.....	79 ug/g
PROTOPORPHYRINES.....	12 ug/g

4 - Electromyographie du 29 août 1974

QUADRICEPS DROIT : Tracé riche d'amplitude normale.
La contraction progressive s'effectue normalement ; à noter simplement quelques oscillations polyphasiques.

QUADRICEPS GAUCHE : Tracé de richesse, d'amplitude et de forme normale.

JAMBIER ANTERIEUR GAUCHE : Tracé d'atrophie neurogène à 30 m/s.

LONG PERONIER LATERAL GAUCHE : Tracé d'atrophie neurogène à 25 m/s.

PEDIEUX GAUCHE : Tracé d'atrophie neurogène à fréquences rapides.

LA VITESSE DE CONDUCTION dans le sciatique poplité externe gauche est de 40 m/s.

Conclusions de l'Electromyogramme : "On ne peut pas retenir formellement aujourd'hui dans les quadriceps de tracés myogènes, ces tracés étant sensiblement normaux.

Il existe en revanche une atteinte neurogène périphérique du Sciatique Poplité externe gauche."

Le 29 août 1974

Alors que la malade allait mieux et que les douleurs abdominales s'étaient estompées, elle présente une hyperthermie à 39°4. La porphyrie aigüe intermittente n'est pas responsable. Une poussée de la maladie lupique pourrait à la rigueur être en cause, mais les signes cutanés ne se sont pas modifiés, il n'est pas apparu de viscérite et sur le plan biologique il existe une leucocytose à polynucléaires. Deux hémocultures sont pratiquées qui montrent le développement d'un Staphylococcus Auréus. Le traitement qui était de 4 comprimés quotidiens de SOLUPRED (20 mg de Prednisolone) est modifié à 6 comprimés de SOLUPRED avec deux injections intra-musculaires par jour d'Acide adénosine -5' monophosphorique (ADENYL) soit 100 mg par jour et antibiothérapie.

Le 1er septembre 1974

La malade quitte le service pour retourner à TOULON. Sa vitesse de sédimentation est alors à 70 % et elle présente une hyperthermie à 38°5.

III - LE DEVENIR DE LA MALADE PAR LA SUITE

=====

Le 5 juillet 1975

Le Docteur QUILICHINI nous fait savoir par lettre que l'état de santé de cette malade, suivie régulièrement dans son service, est "actuellement satisfaisant compte tenu de la gravité de sa maladie".

Le 17 juillet 1975

Une lettre du Docteur ARNAUD, médecin de famille, nous apprend que la malade a été hospitalisée dans le service du Docteur QUILICHINI : "... Elle présente tous les troubles secondaires au traitement corticoïde au long cours. Son état général est catastrophique..."

Le Docteur ARNAUD nous informe également qu'un oncle de cette malade est décédé récemment d'une crise de porphyrie aigüe intermittente et qu'une enquête familiale a été effectuée.

Nous écrivons donc au Docteur QUILICHINI afin de savoir s'il peut nous faire parvenir les résultats de cette enquête.

Le 4 septembre 1975

La réponse du Docteur QUILICHINI nous apprend que l'enquête familiale a été effectuée lors de la découverte de la porphyrie aigüe intermittente chez notre malade. Seuls les parents directs (père et mère) se sont présentés à la convocation et il a pu être déterminé que le père était porteur de la tare.

De plus, le Docteur QUILICHINI nous informe que le Lupus Erythémateux de notre malade évolue défavorablement et que son atteinte rénale est particulièrement inquiétante. Le résultat de la dernière ponction biopsie rénale nous est communiqué :

"Treize glomérules figurent sur la préparation dont un présente une sclérose totale ; les autres montrent des lésions complexes que l'on peut schématiser ainsi :

1°) des altérations membrano-prolifératives parcellaires avec des aspects en double contour.

2°) des dépôts extra-membraneux également segmentaires et irréguliers parfois très volumineux.

3°) une prolifération épithéliale très inconstante avec quelques ébauches de croissants cellulaires.

Les tubules et l'interstitium sont normaux ou subnormaux ; quelques vaisseaux, moyens et terminaux sont discrètement épaissis.

GLOMERULO-NEPHRITE COMPLEXE REPRESENTANT DES SIGNES DE PROLIFERATION ENDO EXTRA CAPILLAIRE, ET ELARGISSEMENT DE LA CHARPENTE FLOCLULAIRE ET GLOMERULITE EXTRA MEMBRANEUSE PARTIELLE."

En somme

Cette observation est celle d'une jeune malade de 26 ans qui présente un lupus érythémateux disséminé évoluant depuis une dizaine d'années et biologiquement typique. Cette malade a présenté il y a quatre ans un syndrome douloureux abdominal pseudo-chirurgical associé à une aréflexie ostéotendineuse sans trouble sensitivo-moteur. L'émission d'urines rouge porto a conduit au diagnostic de porphyrie aigüe intermittente, diagnostic qui a été confirmé par la biologie.

Actuellement l'évolution du lupus érythémateux disséminé se fait vers l'aggravation comme en témoigne l'atteinte rénale objectivée par le résultat de la dernière ponction-biopsie rénale qui nous est parvenu.

Nous nous proposons maintenant au cours du chapitre suivant d'étudier la porphyrie aigüe intermittente et les observations notant la coexistence de cette affection avec d'autres états pathologiques.

LA PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE

H I S T O R I Q U E

=====

En 1867, TUDICHUM (189) fait agir un acide fort sur du sang. Il note alors que le produit restant, débarrassé de son fer, est une substance rouge pourpre, fluorescente. En raison de son origine extractive et de sa couleur, HOPPE-SEYLER (96) donnera quatre ans plus tard, soit en 1871, le nom d'hématoporphyrine à ce produit.

En 1874, SCHULTZ et BAUMSTAK (169) semblent rapporter pour la première fois une observation de porphyrie congénitale.

Quinze ans plus tard, en 1889, STOKVIS (180) décrit dans les urines foncées d'un malade ayant absorbé du Sulfonal, une matière colorante dont il soupçonne l'appartenance à la famille de l'hématoporphyrine. Cette observation d'intoxication révélatrice annonce déjà l'importance de la prise médicamenteuse dans la genèse de certaines porphyries.

RANKING et PARDINGTON (154) publient en 1890 dans Le Lancet l'observation de deux malades qui ont présenté des crises abdominales douloureuses, des manifestations nerveuses avec émission d'urines rouge foncé contenant un pigment voisin de l'hématoporphyrine. Les auteurs soulignent toutefois que ces deux malades n'ont pas absorbé de Sulfonal.

En 1892, GARROD (75) fait une étude d'ensemble des porphyrinuries. Pour lui, il s'agit là d' "an inborn error of metabolism". CAMPBELL (27) rapporte six ans plus tard un autre cas d'hématoporphyrurie avec troubles nerveux et en 1906, LINSER (120) note une hématoporphyrinurie importante dans plusieurs cas d'hydroa estival.

En 1911, GUNTHER (85) isole la forme congénitale à sémiologie cutanée qui portera son nom. En 1912, BARKER et ESTES (5) rapportent des observations de la forme abdominale et reconnaissent le caractère familial de l'affection. BOSTROEM (14) décrit la forme nerveuse en 1920 et c'est deux ans plus tard que GUNTHER (84) publie dans une importante étude d'ensemble de toutes les observations connues alors, la première classification des faits cliniques disparates.

En 1937, WALDENSTROM (195) réunit dans sa thèse inaugurale l'analyse minutieuse de 150 cas dont plus de 100 observations personnelles. Il propose une nouvelle classification clinique et montre l'intérêt de l'uroporphyrine dont la présence anormale dans l'urine est pathologique et caractérise essentiellement les porphyries.

Parallèlement à ces études cliniques, FISCHER et ses collaborateurs poursuivent de 1915 à 1945 une étude biochimique approfondie des porphyrines. Dans les urines de sujets atteints de porphyrie aiguë, WALDENSTROM en 1937 découvre l'uroporphyrine III et son chromogène, le porphobilinogène dont la nature monopyrrolique sera reconnue en 1954 par RIMINGTON (159). En 1953, l'acide delta-amino-levulinique, précurseur du porphobilinogène est reconnu par SHEMIN (174) d'une part et NEUBERGER (140) d'autre part. Ces auteurs précisent grâce à l'emploi des isotopes radioactifs les étapes successives de la synthèse des porphyrines.

Par la suite de nombreuses publications seront faites et comme le dit RIMINGTON les médecins deviennent "porphyrin conscious". Les observations se multiplient dans chaque pays et à la lumière de nouveaux cas minutieusement étudiés, les frontières entre les différentes formes de porphyries codifiées dans les classifications rigides des auteurs classiques deviennent incertaines.

GADJOS (69) propose en 1961 l'administration d'acide adénosine -5- monophosphorique chez les porphyriques, après avoir établi expérimentalement son effet inhibiteur sur la synthèse de l'acide amino-levulinique.

ETUDE BIOCHIMIQUE DES PORPHYRINES

=====

Les porphyrines sont très répandues dans la nature et entrent, combinées à divers métaux, dans la formation du groupement prosthétique de pigments respiratoires (hémoglobines, curorines, cytochromes, catalases, peroxydases) et non respiratoires (chloroplastines, phycobilines) tant dans le règne animal que dans le règne végétal.

1 - STRUCTURE CHIMIQUE DES PORPHYRINES

=====

A - STRUCTURE DE LA PORPHINE

Du point de vue structural, les différentes porphyrines dérivent toutes d'un cycle tétrapyrrolique fermé, la PORPHINE. Les quatre noyaux pyrroles sont unis entre eux par des groupements méthémyle $-CH=$ fixés sur les carbones α ; les carbones β restant libres peuvent porter huit atomes d'hydrogène dont la substitution par des radicaux carbonés conduit aux porphyrines.

Ce noyau de formule brute $C_{20}H_{14}N_4$ a été synthétisé par FISCHER.

B - ISOMERIE DES PORPHYRINES

Les porphyrines se rattachent à deux groupes, le groupe de l'étioporphyrine et le groupe de la mésoporphyrine.

1) Groupe de l'Etioporphyrine

Il s'agit de porphyrines possédant deux sortes de substituants ; les uroporphyrines et les coproporphyrines sont rattachées à ce groupe. L'étioporphyrine est la tétraméthyl-tétraéthyl-porphine. Dans la molécule, les carbones β sont substitués par deux types de radicaux, méthyle (M) et éthyle (E).

La position des substituants laisse théoriquement comme l'a démontré FISCHER qui les a synthétisés, prévoir quatre isomères. En fait, seuls les isomères I et III sont naturels, les isomères II et IV étant des produits de synthèse.

Il faut noter, et ceci est valable pour toutes les porphyrines, que le fait d'appartenir à un type d'isomère impose à la porphyrine de suivre irrémédiablement le cycle métabolique du dit type. Ainsi il est impossible à une porphyrine de type I de se transformer par la suite en un métabolite de type III, sans avoir été détruite et resynthétisée sous le type III.

2) Groupe de la Mésoporphyrine

La mésoporphyrine est la tétraméthyl-diéthyl-dipropanoïque porphine. A ce groupe appartiennent les porphyrines qui possèdent trois sortes de chaînes latérales : quatre carbones β portent toujours un groupement méthyle, les autres des substituants éthyle, vinyle, propanoïque ou un atome d'hydrogène.

Cela entraîne l'apparition d'isomères, tous synthétisés par FISCHER, dont la protoporphyrine, la deutéroporphyrine et l'hématoporphyrine qui sont des composés naturels.

La protoporphyrine, précurseur immédiat de l'hème est également dénommée protoporphyrine III 9 pour signifier la disposition des groupements méthyles en 1, 3, 5, 8 comme dans l'étioporphyrine III, les autres groupements étant disposés comme dans la mésoporphyrine 9.

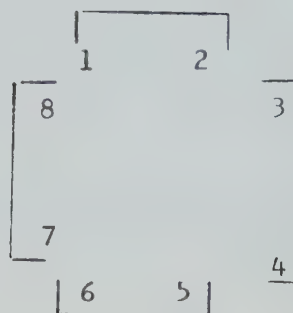
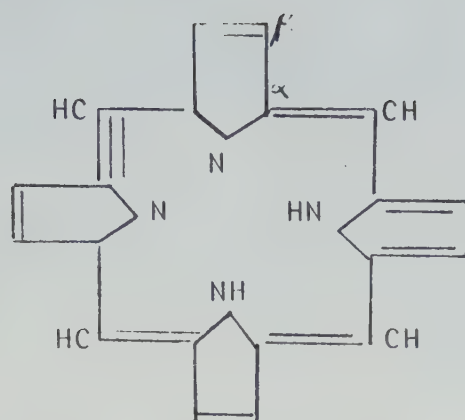
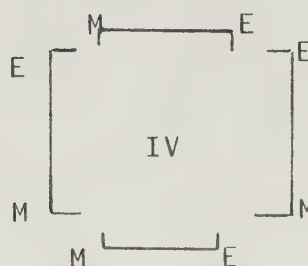
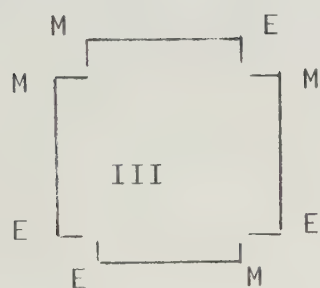
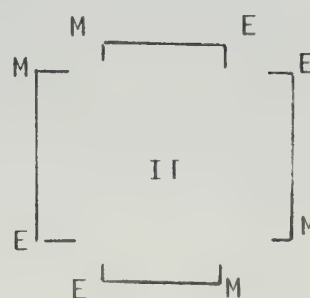
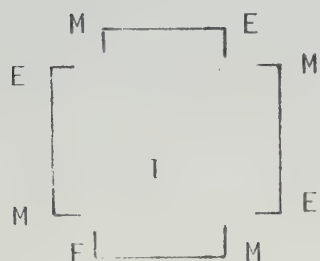
II - BIOSYNTHESE DES PORPHYRINES

- A - LE CYCLE SUCCINATE-GLYCINE

La glycine est à l'origine des quatre atomes d'azote et de huit atomes de carbone dans la molécule de porphyrine ; quatre de ces atomes de carbone sont reliés aux atomes d'azote de la molécule et les quatre autres atomes se retrouvent dans les ponts méthènes situés entre les noyaux pyrroliques de la porphine. Les 26 autres atomes de carbone de la protoporphyrine sont apportés par l'acide succinique issu du cycle de Krebs.

La réaction succinate-glycine conduit à un intermédiaire de demi-vie très courte, l'acide alpha-amino-béta-céto adipique qui, par décarboxylation donne l'acide delta aminolévulinique (AAL).

Deux mûles d'AAL se condensent pour former le premier précurseur monopyrrolique : le porphobilinogène (PBG) qui fournit par condensation les uroporphynogènes puis la protoporphyrine.

PORPHINE :ETIO PORPHYRINE :

D'autre part l'AAL par désamination fournit le céto-glutaraldéhyde pour lequel deux voies métaboliques sont possibles :

- soit oxydation en acide alpha céto-glutarique, perte du radical formyl avec retour au cycle tricarboxylique.

- soit passage vers le métabolisme des purines, de la méthionine, de la sérine, de l'acide formique.

Le cycle succinate-glycine met donc en évidence le rapport de la biosynthèse des porphyrines avec le cycle tricarboxylique puisque la condensation de la glycine avec le succinate conduit à l'AAL, et les rapports de l'AAL avec d'autres voies métaboliques. Il apparaît en effet que la formation de PBG n'est qu'une partie des possibilités métaboliques de l'AAL.

B - BIOSYNTHESE DE L'ACIDE DELTA-AMINO-LEVULINIQUE

La formation de l'AAL à partir de la glycine et de l'acide succinique, démontrée dans les réticulocytes, les cellules hépatiques et rénales au niveau des mitochondries, est une réaction de condensation de l'acide succinique activé sous forme de succinyl CoA avec la glycine en présence de phosphate de pyridoxal. La réaction est catalysée par un enzyme, probablement mitochondrial, l'acide delta-amino-levulinique synthétase avec l'acide alpha-amino-bêta cétoadipique comme intermédiaire.

1) L'acide_delta_aminolévulinique_synthétase

Est un enzyme adaptatif existant normalement en faible concentration dans les milieux biologiques. Son activité augmente toutes les fois que la porphyrinogénèse se trouve accélérée et d'une manière assez parallèle à la quantité de porphyrines formées. Par ce caractère, l'AAL synthétase se présente comme le seul enzyme intervenant dans la porphyrinogénèse, capable de limiter quantitativement la production de porphyrines à l'état physiologique et pathologique.

2) Le_succinyl_Co-enzyme_A

C'est le composé activé à 4 atomes de carbone indispensable à la biosynthèse de l'AAL.

L'acide succinique forme un thioester avec le CoA, le succinyl CoA, qui peut provenir soit de l'alpha céto-glutarique deshydrogénase, soit directement de l'acide succinique par la succinyl CoA synthétase en présence d'A.T.P. Ces deux réactions sont aérobies et inhibées par le dinitrophénol.

La synthèse de l'AAL nécessite donc l'intégrité du fonctionnement du cycle tricarboxylique.

3) La_glycine_et_le_phosphate_de_pyridoxal

Il a été prouvé que le phosphate de pyridoxal est le co-facteur indispensable à la biosynthèse de l'AAL.

De plus, dans la porphyrie aigüe, la déficience en vitamine B6 provoque une diminution de l'excrétion de l'AAL et du PBG ; la charge en vitamine B6 augmente en revanche leur excrétion.

In vitro, il a été montré que les inhibiteurs de la vitamine B6 diminuaient la formation d'AAL dans les porphyries.

4) L'acide alpha-amino-bêta céto-adipique

Il s'agit d'un composé instable se décarboxylant spontanément en AAL. In vivo, son diester éthylique est converti en PBG. L'acide alpha-amino-bêta-céto-adipique formerait un complexe avec le phosphate de pyridoxal et l'AAL synthétase.

Cet acide ne serait pas un véritable intermédiaire de la biosynthèse de l'AAL car il semblerait que la décarboxylation du complexe glycine-phosphate de pyridoxal et que la condensation avec le succinyl CoA soient des réactions simultanées.

5) Autres facteurs intervenant dans la biosynthèse de l'AAL

Certains composés peuvent agir comme activateurs :

- L'A.T.P.
- L'anaérobiose
- L'EDTA

D'autres se comportent comme des inhibiteurs :

- l'excès de succinate
- l'excès d'alpha cétooglutarate
- le glucose.

C- BIOSYNTHESE DU PORPHOBILINOGENE

Deux molécules d'AAL se combinent pour former une molécule de PBG, ceci sous l'action d'un enzyme, l'acide delta-aminolévulinique-déshydrase et du glutathion réduit. Cet enzyme que l'on retrouve dans le foie est inactivé par des agents chélateurs comme l'EDTA.

Le groupement carbonyle d'une des deux molécules d'AAL forme une base de Schiff avec un groupe aminé du site de l'enzyme. Le complexe enzyme -AAL réagit ensuite avec la deuxième molécule d'AAL : réaction d'aldolisation entre le carbonyle de l'AAL libre et le $-CH_2$ en β de l'AAL complexé puis, cyclisation par réaction de transimination entre le groupement aminé de l'AAL libre et le groupement carbonyle de la première molécule libérée par destruction du complexe.

D - BIOSYNTHESE DES UROPORPHYRINOGENES

Certains travaux (19) ont permis de mettre en évidence deux systèmes enzymatiques prenant en charge le PBG formé :

1) L'uroporphyrinogène I synthétase ou PBG désaminase, relativement stable à chaud, inhibé par les ions Ag^+ , Hg^{++} , NH_4^+ , le formaldéhyde, dont le rôle semble être de détacher les

groupements aminés du PBG pour former des polypyrrylméthanes. Lorsqu'il agit seul, cet enzyme convertit le PBG en uroporphyrinogène I (UPB I).

2) L'uroporphyrinogène III cosynthétase ou UPG isomérase thermolabile qui en présence de PBG et d'UPG I synthétase produit de l'UPG III et non pas lorsque le PBG seul ou l'UPG I sont utilisés comme substrat.

3) Métabolisme des UPG

Deux voies métaboliques se présentent au UPG formés :

- soit l'oxydation en uroporphyrines
- soit la décarboxylation en coproporphyrinogènes (CPG)

E - BIOSYNTHESE DE LA PROTOPORPHYRINE

Des deux coproporphyrinogènes formés, seul le CPG III conduit au protoporphyrinogène (PBG) et ce, suivant un processus enzymatique nécessitant la présence de CPG oxydase, enzyme mitochondrial requérant la présence d'oxygène.

Le PPG est ensuite transformé par oxydation en protoporphyrine, cette oxydation étant probablement accélérée par un enzyme mitochondrial.

F - BIOSYNTHESE DE L'HEME

La molécule de protoporphyrine porteuse d'un atome de Fer II constitue l'hème ou protohème. L'incorporation

de Fer II est enzymatiquement contrôlée par la ferro protoporphyrine-chelatase présente dans les mitochondries et strictement anaérobie.

G - BIOSYNTHESE DES PORPHYRINES PROPREMENT DITES

Les différentes porphyrines (isomères I et III des uro - et coproporphyrines) dérivent directement de leurs précurseurs uro - et coproporphyrinogènes par oxydation (perte de six atomes d'hydrogène).

La biosynthèse des porphyrines conduit à la synthèse de l'hémoglobine par l'intermédiaire de l'hème.

Les porphyrines n'apparaissent jamais naturellement au cours du catabolisme de l'hémoglobine : en effet, l'hémoglobine libérée de l'hématie, suit le cycle entérohépatique des pigments biliaires.

Elles ne peuvent donc apparaître que dans l'anabolisme de l'hémoglobine, à la suite d'une "erreur innée de métabolisme", erreur due, dans la majorité des cas, à la défaillance d'un des systèmes enzymatiques en jeu.

H - REGULATION DE LA SYNTHÈSE DES PORPHYRINES

Plusieurs constatations peuvent être faites :

- Chez un individu normal, il existe 5 mg de protoporphyrine libre pour 27 000 mg de protoporphyrine liée (une molécule sur 5 000 synthétisée en excès) alors que l'organisme peut multiplier par 8 la cinétique de la synthèse lors de certaines anémies.

- Les biosynthèses de l'hème et de la globine vont de pair.

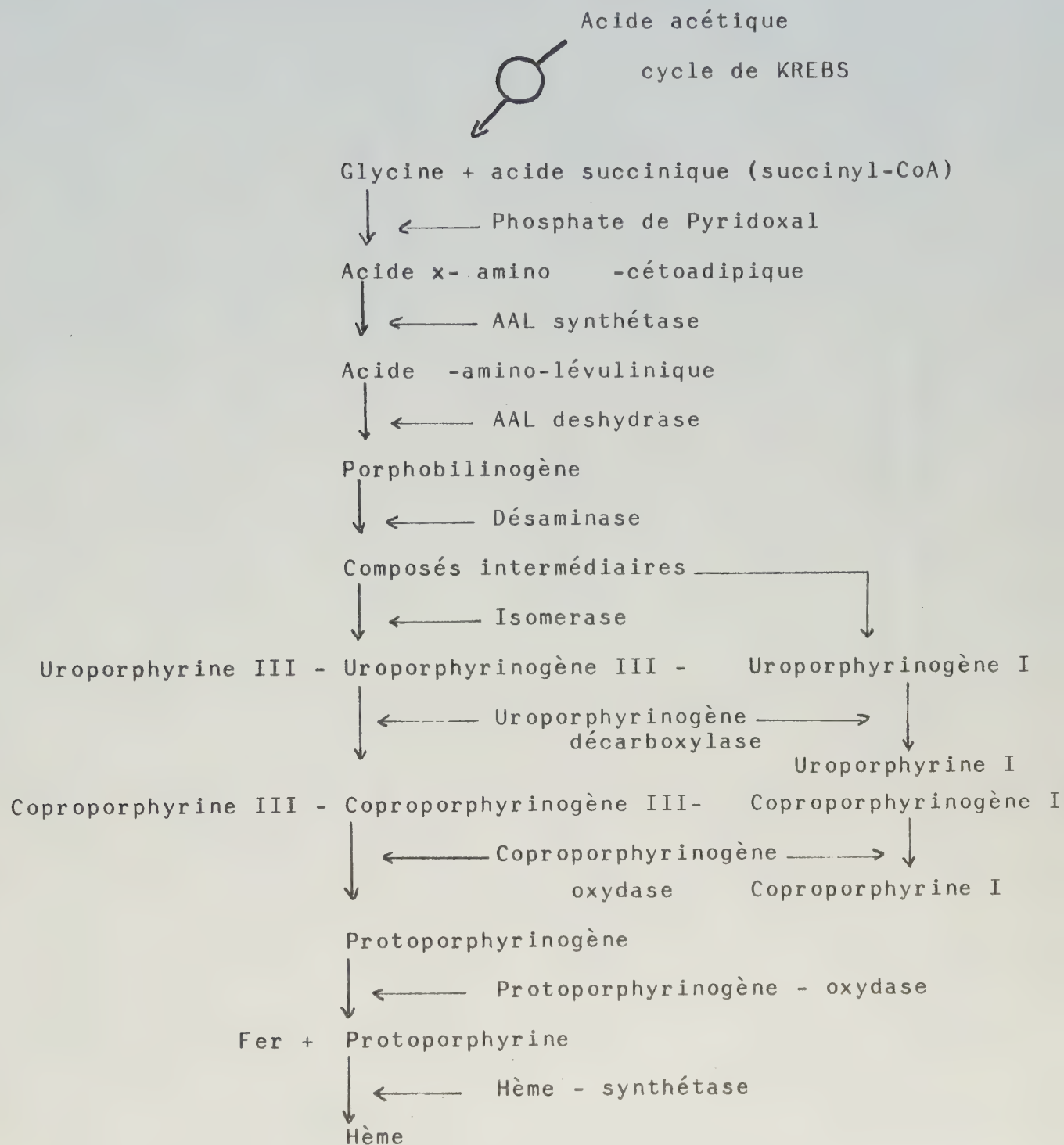
- Seule des enzymes de cette synthèse, l'AAL-synthétase est limitative ; de plus, elle est adaptative.

Il existe donc un mécanisme régulateur extrêmement précis semblant surtout intervenir au niveau de l'AAL et en relation avec le métabolisme de la globine. Ce mécanisme pourrait être :

- soit une régulation cytoplasmique par inhibition en retour par l'hème de l'AAL-synthétase et de sa néoformation.

- soit une régulation génétique par répression : en effet la formation d'AAL-synthétase serait à l'état normal inhibée par un répresseur chromosomique spécifique ayant pour corépresseur l'hème lui-même. Ainsi la grande précision du mécanisme régulateur serait expliquée par le fait que l'excès, même très faible d'hème pourrait arrêter la synthèse de l'AAL-synthétase, donc, puisque celle-ci est limitative, la porphyrinogénèse elle-même.

BIOSYNTHESE DES PORPHYRINES



	URINES	FECES	GLOBULES ROUGES	PLASMA
COPRO PORPHYRINES	de 0 à 300 ug/24h Surtout de la coproporphyrine III	de 0 à 50 ug/g de poids sec	en ug/100 ml de globules rouges Coproporphyrines III Adultes : de 0,7 à 2,3 Moyenne : 1,3	en ug/100 ml Adultes : 0,4 à 1,5 Moyenne : 0,5
URO PORPHYRINES	de 0 à 40 ug/ 24 h	de 10 à 20 ug/g de poids sec	0	
ACIDE DELTA AMINO-LEVULINIQUE	Adultes : de 3 à 3,5 mg/24 h		TAUX NON FIXES EXISTENCE DOUTEUSE	Adulte 19 ug/100 ml
PORPHOBILINOGENE	Adultes : de 1 à 1,5 mg/24 h			Existence non précisée
PROTOPORPHYRINE	Jamais éliminée dans l'urine	de 0 à 113 ug/g de poids sec	en ug/100 mg de globules rouges. Adultes de 16 à 52 Moyenne : 30	

TAUX NORMAUX DES PORPHYRINES ET DE LEURS PRECURSEURS
DANS LES MILIEUX BIOLOGIQUES (d'après BOUCHERAT)

ETUDE NOSOLOGIQUE DES PORPHYRIES =====

I - DEFINITION

On entend sous le nom de porphyries des "affections caractérisées par des troubles métaboliques, qualitatifs ou quantitatifs, des porphyrines, associés à au moins un des syndromes cliniques essentiels -abdominaux, neurologiques, cutanés - ou chez un sujet appartenant à une famille avec cas de porphyrie connu". GADJOS 1963 (68).

Nous distinguerons les porphyries maladies autonomes, des porphyrinuries secondaires, simple augmentation dans les milieux biologiques du taux des porphyrines déjà présentes à l'état normal, épiphénomène survenant au cours d'affections diverses et cessant avec la guérison de la maladie causale qui peut être :

- une affection hépatique : éthyliste, cirrhose, tumeurs, ictère par hépatite ou par obstruction.
- une affection hématologique : anémies secondaires, hémolytiques et aplastiques, Biermer.

- une maladie pulmonaire : emphysème, bronchite chronique, tuberculose, silicose.

- une maladie infectieuse ou un état fébrile : pneumonie, maladie de Bouillaud, scarlatine, poliomyélite.

- une avitaminose:pellagre.

- une affection dermatologique.

Il peut également s'agir d'une porphyrinurie secondaire à une intoxication, saturnine en particulier.

II - CLASSIFICATION

Nous reprenons la classification proposée par GADJOS au Colloque International de Capetown en 1963 (38), actuellement admise par tous les auteurs.

A - LES PORPHYRIES ERYTHROPOIETIQUES

1) La porphyrie érythropoïétique congénitale

Encore appelée maladie de GUNTHER. C'est une affection très rare, représentant environ 1 % de toutes les porphyrinopathies. Transmise sur le mode récessif, cette maladie congénitale débute dès l'enfance et se répartit à peu près également entre les deux sexes.

L'essentiel de la symptomatologie réside dans des éruptions érythématobulleuses qui siègent toujours sur les parties découvertes (rôle déclenchant de la lumière solaire). Il s'y associe parfois une pigmentation cutanée, de l'hypertrichose.

et de l'érythrodonie. Un processus hémolytique accompagné de splénomégalie existe généralement mais l'on n'observe jamais de signes abdominaux ou neurologiques.

Les urines présentent une coloration allant du rouge au brun noir et sont fluorescentes en lumière de Wood. Le taux de porphyrines retrouvé est énorme et l'élimination urinaire porte presque exclusivement sur l'uroporphyrine I. On trouve également de faibles quantités d'uroporphyrine III et un taux relativement faible de coproporphyrines I et III. Les taux de PBG et d'AAL sont normaux.

L'évolution se fait par poussées à recrudescence estivale. Si elle ne met pas la vie du malade en danger, l'éruption détermine de par sa tendance nécrotique et mutilante de fréquentes pertes de substance au niveau des oreilles, du nez et des mains. De plus, ces malades présentent une fragilité particulière et décèdent à un âge relativement jeune d'une maladie intercurrente.

2) La protoporphyririe érythropoïétique

Cette affection héréditaire, transmise selon le mode mendélien dominant est extrêmement rare.

Son unique manifestation clinique est une urticaire solaire apparaissant dès l'enfance. On observe exceptionnellement des bulles, mais jamais de manifestations abdominales ou neurologiques.

La photosensibilité cutanée est déterminée par des troubles très particuliers du métabolisme porphyrinique qui consistent essentiellement en l'accumulation de la protoporphyrine dans les globules rouges et dans les matières fécales.

L'analyse porphyrinique urinaire donne des résultats strictement normaux. En revanche le taux érythrocytaire et fécal de la protoporphyrine est très important et le pigment apparaît dans le plasma sanguin.

La maladie ne semble présenter aucune gravité évolutive.

B - LES PORPHYRIES HEPATIQUES

1) Les porphyries cutanées hépatiques

Ni érythrodontie, ni normoblastes fluorescents dans la moëlle osseuse contrairement aux porphyries congénitales érythropoïétiques ne sont notés dans ces formes. L'élimination d'uroporphyrine porte sur les isomères I et III en proportions variables mais avec prédominance de l'isomère I. La coproporphyrinurie est également élevée. Les taux de PBG et d'AAL sont normaux. Par ailleurs, une hypersidérémie est assez constante.

La porphyrie cutanée dite de l'adulte a été décrite en France par BOLGERT, CANIVET et LE SOURD (15). Elle s'observe dans la deuxième moitié de la vie et se manifeste par des lésions bulleuses de même topographie, de même évolution que celles de la Maladie de GUNTHER. Le rôle de la photosensibilisation y est certain. Les bulles s'associent à d'autres lésions cutanées : macules atrophiques, microkystes, pigmentation à localisation temporo-malaire élective, brune ou gris sale.

Il est habituel de noter des antécédents d'éthylisme et un gros foie. Il n'y a jamais de signes abdominaux ou neurologiques.

"Les nombreux cas qui ont été publiés, tout au moins en France, montrent qu'il n'est pas possible d'assigner avec certitude à cette maladie un caractère héréditaire" (19).
D'autant que :

- Chez les Bantous, en Afrique du Sud, une telle forme cutanée pure en rapport probable avec des lésions hépatiques produites par des boissons alcooliques et la sous-alimentation a été décrite. Il s'agit d'une forme de "porphyria cutanea tarda symptomatica" cliniquement analogue à celle étudiée en France par BOLGERT, CANIVET et LE SOURD.

- Un troisième type a été individualisé à la suite de l'éclosion en 1956, en TURQUIE, à la manière d'une épidémie, de porphyries cutanées frappant des milliers de sujets, jeunes surtout, consécutivement à l'ingestion de pain fait avec des semences de blé enrobées par un fongicide, l'hexachlorobenzène.

2) La porphyrie mixte

Ou protocoproporphyrine, ou porphyria cutanea tarda hereditaria décrite par WALDENSTROM.

Cette forme montre l'apparition de phénomènes cutanés par photosensibilisation au cours de l'évolution d'une porphyrie aiguë intermittente. Les manifestations cutanées prédominent chez l'homme, alors que les manifestations de la porphyrie aiguë intermittente frappent habituellement les femmes. L'hérédité s'y montre de caractère dominant.

Le syndrome biologique se manifeste par une excrétion anormalement élevée de coproporphyrines et de protoporphyrines dans les fèces, d'où le nom de protocoproporphyrine. Au

cours d'attaques abdominales ou neuropsychiatriques, possibles dans cette forme, on constate une forte élimination urinaire de PBG, d'AAL et d'uroporphyrines.

3) La porphyrie aigüe intermittente

Associe ou non des troubles neuro-psychiques et abdominaux. Elle est "entièrement distincte des porphyries cutanées" (WALDENSTROM). Nous allons l'étudier dans le chapitre suivant.

LA PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE =====

I - DEFINITION

Nous reprendrons la définition de CANIVET (28) :
"affection liée à une anomalie génétique, marquée essentiellement par des troubles abdominaux et neuropsychiques et comportant une élimination excessive de porphobilinogène et d'acide delta-amino-levulinique et généralement aussi d'uroporphyrine.

II - FACTEURS ETIOLOGIQUES

A - FREQUENCE

La porphyrie aigüe intermittente est la forme la plus observée parmi les porphyries en France, surtout dans sa forme neurologique. Elle est estimée représenter plus de 60 % des cas. Dans d'autres pays, les chiffres varient de façon importante :

- 1 pour 100 habitants en Afrique du Sud
- 1 pour 1 000 en Laponie
- 1 pour 80 000 en Irlande
- 1 pour 200 000 dans le Sud de la Suède

En chiffres absolus, WALDENSTROM en a observé 219 cas et GAJDOS à Paris 91 cas.

B - L'AGE

C'est une maladie de l'adulte jeune. Les premières manifestations cliniques surviennent en général entre 20 et 40 ans. Mais il existe des cas plus précoces et plus tardifs. En effet, ROTHMAN (161) en 1925 rapporte le cas d'une forme abdominale et nerveuse chez un enfant de trois ans et demi. BAUER (7) signale un cas chez une enfant de deux ans et demi et retrouve trois autres cas dans la littérature : deux enfants de 7 ans et un de 14 ans.

On la rencontre moins rarement chez l'adulte âgé : cinq cas dans la thèse de PEYREFITTE (147), un cas rapporté par GODLENWSKI (78) dont le premier accès est apparu alors que la malade avait 63 ans.

C - SEXE

La maladie frappe plus souvent les femmes que les hommes. Ainsi WALDENSTROM dans sa statistique importante (195) relève 67 femmes et 36 hommes. Certains auteurs (16) note la prédominance féminine à 7 cas sur 10.

Ceci n'est pas encore expliqué mais de toute façon il ne s'agit pas d'un caractère sex-linked dominant ou récessif.

D - FACTEUR FAMILIAL

Il est bien établi aujourd'hui que la porphyrie aigüe se transmet de façon héréditaire, selon les lois de MENDEL et sur le mode dominant. La transmission est indépendante du sexe. De nombreuses études généalogiques ont été faites et nous ne citerons que celle réalisée par DEAN et BARNES (46) en 1955. Cette étude a été faite sur une famille sud-africaine d'origine hollandaise. Les auteurs ont réuni des renseignements remontant jusqu'en 1713 et ont examiné les urines de 434 membres alors en vie. Ils ont trouvé un pourcentage de sujets atteints de porphyrie se rapprochant à 2 % près du chiffre théorique de 50 % exigé pour un caractère dominant suivant la loi de MENDEL.

Toutes ces études effectuées ont permis d'admettre que la "tare ne peut être transmise que par les personnes présentant une porphyrie aigüe manifeste ou latente".

E - FACTEURS DECLENCHANTS

Si l'accès aigü de porphyrie peut apparaître sans cause, il est bien établi actuellement qu'un grand nombre de facteurs sont susceptibles de déclencher une crise porphyrique ou de démasquer une porphyrie latente.

1) L'ETHYLISME

N'est surement pas un facteur déclenchant de la maladie mais il est probable qu'il oriente parfois l'expression clinique de la maladie. De plus, comme toute atteinte hépatique, il n'est pas impossible que l'éthylisme constitue au moins un facteur aggravant de la porphyrie.

2) LE REFROIDISSEMENT

A été retenu dans le déclenchement des crises par certains auteurs, DELAY (48) a remarqué chez un de ses malades que la porphyrie aigüe intermittente évoluait avec une périodicité hivernale et l'on a même montré que l'élimination des porphyrines augmentait après un bain froid.

3) LES TRAUMATISMES

Ont été également incriminés, que ce soient des traumatismes affectifs retenus par de nombreux auteurs, ou des traumatismes physiques. De même sont parfois cités le surmenage ou un épisode infectieux.

4) LA GROSSESSE

A fait l'objet de nombreuses publications et de thèses médicales (41 - 136). On peut en pratique en retenir que l'on ne doit pas déconseiller une grossesse à une porphyrique connue à moins qu'elle n'ait présenté auparavant des crises graves avec troubles neurologiques.

5) ROLE DE CERTAINS MEDICAMENTS

Le facteur déclenchant le plus souvent relevé est l'absorption de certaines substances médicamenteuses dans les jours qui précèdent les premières manifestations de la maladie. Nous avons indiqué dans le tableau de la page suivante les médicaments incriminés dans le déclenchement des crises de porphyrie aigüe.

d'après PERROT (206)

HYPNOTIQUES	Sulfonal Trional Sedormid Barbituriques Gluthétimide (Doridène) Méthylyrylone (Nodular) Chlorobutanol (Chlerétone)
TRANQUILISANTS	Hydroxyzine (Atarax) Meproamate (Equanil) Propericiazine (Neuleptil) Chlordiazepoxide (Librium) Largactil (?)
PSYCHOTONIQUES	Bémégride (Mégimide) Théophylline Acide Phosphorique
Anti Epileptiques	Hydantoïne Ethosuccimide (Zarontin) Triméthadione
ANALGESIQUES	Pyramidon Phenylbutazone Crésotinamide et dérivés (Décontractyl ?) Aspirine ?
Antipaludéens	Quinine
Antibiotiques	Griséofuluine Pyrazinamide
Hormones	Gonadotrophine Oestrogenès Progestatifs Oestroprogestatifs
Métaux et Métalloïdes	Plomb Mercure Arsenic Cobalt (Vit. B 12)
Sulfamides	Antibactériens et diurétiques
Hypotenseurs	Methyldopa

6) ROLE DES INTERVENTIONS CHIRURGICALES

Par le Stress qu'elles occasionnent et par le facteur aggravant qu'est l'anesthésie, l'on conçoit aisément que l'acte chirurgical soit très dangereux chez les porphyriques et les observations sont nombreuses où l'intervention chirurgicale entraîne une aggravation, parfois fatale, de l'affection, le plus souvent en précipitant l'apparition des troubles neuropsychiatriques de l'accès de porphyrie.

III - ETUDE CLINIQUE DE LA CRISE DE PORPHYRIE

=====

A - PRODROMES

Des prodromes précèdent le plus souvent la crise. Rarement absents, ils sont en général de caractère psychique, parfois neurologique, réalisant parfois une véritable "aura porphyrinique" (KAMMERER. 105).

1) Les modifications du comportement

Ce sont les plus habituelles, à type d'anxiété, d'insomnie, d'agressivité, d'irritabilité. Parfois elles se manifestent par de l'indifférence et de l'apathie.

L'asthénie intense et souvent d'installation rapide peut également être une manifestation de début, de même que l'anorexie que l'on rencontre fréquemment.

Ces troubles du comportement qui peuvent se manifester sur le mode dépressif (avec tentatives d'autolyse) ou avec agitation et excitation, attirent le plus souvent l'attention de l'entourage du malade.

2) Les autres manifestations prémonitoires

Elles sont beaucoup plus rares. On a pu observer ainsi des crampes musculaires, des céphalées violentes, des malaises brusques avec perte passagère de la connaissance ou une amaurose (CARRERE - 30).

Parmi ces différents signes d'alarme, il faut insister sur l'angoisse qui atteint ces malades et sur le caractère pratiquement constant de l'insomnie, conduisant parfois le malade à user de médications qui ne sont pas toujours inoffensives.

B - LE SYNDROME ABDOMINAL

Le syndrome abdominal, précédé ou non de signes prémonitoires, est en général au premier plan et inaugure la scène clinique le plus souvent de façon brutale.

1) Les douleurs

Sont extrêmement polymorphes. D'emblée violentes et rebelles aux antalgiques, leur intensité est telle qu'elles en imposent parfois pour une crise gastrique de tabès ou des coliques de plomb et, plus fréquemment pour un syndrome chirurgical aigu.

Les malades se plaignent de coliques, de sensations de crampes, de torsion, de constriction ou de déchirement. Plus rarement, ces douleurs peuvent être discrètes, réduites à une simple pesanteur abdominale.

Le siège de la douleur est variable et peut faire évoquer dans ses différentes localisations les diagnostics les plus divers :

- épigastrique, elle fait penser à une perforation d'ulcère ou un infarctus myocardique.
- péri ombilicale, elle évoque une pancréatite aiguë.
- sous-hépatique, elle simule une cholécystite.
- dans la fosse iliaque droite, elle pose un problème délicat avec une appendicite.
- lombaire, elle peut évoquer une colique néphrétique.
- abdomino-pelvienne, elle peut en imposer pour une affection salpingo-ovarienne.

Il est à noter que la douleur assez bien localisée au début de l'accès, se généralise très souvent à tout l'abdomen pour revenir parfois à sa localisation primitive en fin de crise. L'irradiation de cette douleur est des plus variables et n'apporte aucun argument diagnostique.

2) Les vomissements

Ils sont pratiquement constants, d'abord alimentaires ou muqueux puis rapidement bilieux et striés de sang. Mais tous les intermédiaires peuvent se voir, de l'état nauséeux aux vomissements incoercibles responsables de par leur fréquence

et leur abondance d'un état de deshydratation avec hypochlorémie.

3) La constipation

Elle est de règle. Opiniâtre, durant plusieurs jours à une ou deux semaines, un arrêt des gaz avec ballonnement l'accompagne assez souvent évoquant un syndrome occlusif.

Cette constipation est le témoin de l'atonie intestinale mentionnée par de nombreux auteurs et est souvent suivie d'une diarrhée précédant de peu la fin de la crise.

Quelques auteurs ont cependant attiré l'attention sur l'existence possible et exceptionnelle d'une diarrhée, parfois sanglante, précédant ou accompagnant les douleurs abdominales.

4) Les signes physiques

L'absence de signes physiques est la règle. Pratiquement toujours, le ventre est souple, la paroi dépressible. Notons cependant que ces malades fréquemment irritables, angoissés, inquiets et agités réagissent à la palpation la plus douce et que si l'on croit souvent percevoir une légère défense, celle-ci est vaincue par un palper peu appuyé pratiqué après une mise en confiance du malade.

5) Les signes radiologiques

Ils peuvent objectiver :

- soit une atonie
- soit une contraction spastique
- soit une association d'atonie et de spasmes

Ils sont très variables d'un jour à l'autre.

Bien souvent cependant l'examen radiologique ne montrera rien. Son intérêt sera alors d'objectiver l'absence de pneumopéritoine ou de syndrome occlusif.

6) Evolution

La crise abdominale évolue par accès paroxystiques sur un fond douloureux permanent. Elle a une durée qui varie de plusieurs heures à quelques jours ou même quelques semaines. Ces manifestations digestives évoluent elles-mêmes par poussées successives pendant plus ou moins longtemps et il est habituel de trouver dans l'histoire pathologique des porphyriques des antécédents digestifs plus ou moins nettement définis et étiquetés. Le plus souvent après une ou plusieurs répétitions, elles s'associent au syndrome neuropsychiatrique.

- C - LE SYNDROME NEUROLOGIQUE

Ce sont les manifestations neurologiques de la porphyrie aigüe qui par l'atteinte possible des fonctions cardio-respiratoires règlent le pronostic vital de la maladie.

Les troubles neurologiques de la porphyrie aigüe sont multiples, mais "leur expression la plus fréquente et la plus importante constitue une neuropathie périphérique à type

de polynévrite ou mieux de polyradiculo-névrite" (BONDUELLE -17-)

1) Les troubles moteurs

Ils consistent en paralysies ou parésies de type périphérique. Précédées de sensation de faiblesse, de phénomènes paresthésiques ou de douleurs erratiques, ces paralysies s'installent progressivement en quelques jours. Elles débutent le plus souvent par les membres supérieurs.

D'une façon générale, il s'agit de paralysie frappant avant tout les membres, flasques, dues à l'atteinte du neurone moteur périphérique, et, grossièrement au moins, bilatérales et symétriques. L'extension est variable d'un cas à l'autre et elle se fait d'une façon désordonnée et imprévisible.

Aux membres supérieurs, l'atteinte est celle des extenseurs de la main et des doigts. L'aspect de paralysie radiale de type saturnin est fréquemment décrit. De même les fléchisseurs peuvent être atteints.

Au niveau des membres inférieurs, la paralysie touche électivement les muscles de la loge antéro-externe des jambes et le malade steppé. L'atteinte peut être plus diffuse, rendant la marche impossible.

Les paralysies porphyriques sont des paralysies flasques avec diminution ou abolition des réflexes ostéotendineux dans les territoires paralysés.

L'amyotrophie est retrouvée de façon quasi constante. Elle est habituellement précoce et intense. Elle est cependant classiquement réversible et se répare intégralement après un temps plus ou moins long.

L'atteinte des nerfs crâniens, sans être la règle est bien classique. La VII^o paire crânienne est touchée relativement fréquemment et son atteinte est de type périphérique, uni - ou bilatérale et de façon discrète et fugace. Les oculomoteurs sont parfois en cause, les récurrents, les spinaux et les trijumeaux exceptionnellement. La musculature du voile du palais est souvent parésiée, surtout à la période terminale où il est banal d'observer des troubles de la déglutition et de la phonation.

2) Les troubles sensitifs

Les troubles sensitifs subjectifs sont constants. Ce sont le plus souvent des paresthésies des membres, mais les douleurs peuvent être au premier rang de ces troubles. Habituellement plus modérées, elles peuvent n'être ressenties que par la mobilisation ou la pression des masses musculaires.

Les troubles objectifs sont en général discrets. Il peut s'agir d'une hypoesthésie superficielle tactile et thermoalgésique. Les troubles de la sensibilité profonde sont exceptionnels mais parfois indubitables (cas VI de PEYREFITTE -147-) Il faut surtout retenir la dissociation entre l'importance des signes subjectifs et surtout des troubles moteurs et la discrétion des constatations objectives au cours de l'examen de la sensibilité.

3) Les atteintes sensorielles

Elles sont relativement rares. Retenons cependant la possibilité d'une amblyopie ou même d'une amaurose passagère, de bourdonnements d'oreilles, de surdité transitoire, d'un nystagmus ou de vertiges.

4) Les troubles sphinctériens

Ils sont relativement rares et à type de rétention d'urines ou d'incontinence d'urines et des matières. Ils semblent être l'apanage des formes graves quadriplégiques ou des formes bulbaires.

5) Le liquide céphalo-rachidien

Il reste normal d'une manière générale, mais des modifications ne sont pas exceptionnelles. Il s'agit alors presque toujours d'une albuminorachie élevée s'inscrivant dans le cadre d'une dissociation albumino-cytologique.

6) Manifestations neurologiques centrales

Les signes cérébelleux sont très rarement observés, à l'inverse des crises convulsives plus souvent notées (WALDENSTROM en retient dans 10 % des cas sur 233 observations). Celles-ci apparaissent soit avant la paralysie, soit après son installation. La crise convulsive peut être inaugurale, ce qui est rarissime mais rend compte de la difficulté du diagnostic sans notion anamnestique.

L'électro-encéphalogramme semble montrer "qu'il existe dans la porphyrie aiguë intermittente une atteinte à la fois corticale et mésodiencephalique et que cette atteinte est essentiellement de nature métabolique et réversible".
(REY-BELLET -156-).

D - LE SYNDROME PSYCHIATRIQUE

Presque tous les grands syndromes psychiatriques ont été observés au cours de la porphyrie aigüe. Les symptômes mentaux sont constants et sont indissociables des troubles neurologiques qu'ils accompagnent toujours à bas bruit ou à grand fracas. Ils peuvent même être les premiers symptômes de la maladie.

1) Les troubles de la série névrotique

La plupart des sujets atteints de porphyrie présentent des troubles psychiques "mineurs" constitués :

- d'anxiété qui est toujours présente, sous l'aspect d'agitation ou de sidération, exprimée ou seulement vécue profondément.
- d'angoisse souvent extrême.
- d'agressivité caractérielle : le porphyrique est "difficile à vivre", d'humeur instable, colérique, coléreux voire hostile.
- d'insomnie **tenace**, complète.
- d'asthénie.

Parfois même on observe des signes qui évoquent une névrose structurée de type hystérique. On retrouve en effet les troubles caractéristiques de la personnalité hystérique avec mythomanie et tendances infantiles (pleurnicheries, jérémiades). Des crises excito-motrice à type soit d'accès pseudo-tétaniques, soit de crises tonico-motrices en opisthotonos, soit de crises type comitial, sont parfois notées et évoquent les manifestations aigües de l'hystérie.

2) Les troubles de la série psychotique

"Tout peut se voir", mais ces troubles se différencient des psychoses vraies par l'absence de tout passage à la chronicité.

La confusion mentale est très souvent rencontrée tantôt sous la forme qui associe désorientation temporo-spatiale, amnésie de fixation et fausse reconnaissance, tantôt sous la forme de délire onirique pouvant en imposer avec la polynévrite pour un syndrome de Korsakov d'origine alcoolique, soit encore sous la forme stuporeuse où prédominent l'obnubilation de la conscience, l'akinésie, l'inertie et le mutisme.

Les troubles de l'humeur se rencontrent également, soit à type de dépression mélancolique avec ralentissement idéique, inhibition motrice, tristesse profonde, soit à type d'excitation réalisant un état maniaque, beaucoup plus rare.

Des hallucinations visuelles et des hallucinations accoustico-verbales ont été également décrites chez les porphyriques.

Des bouffées délirantes sont fréquemment observées. Le plus souvent de mécanisme hallucinatoire, elles sont parfois de mécanisme interprétatif, les thèmes en étant alors des thèmes de persécutions, des thèmes mystiques ou des thèmes sexuels.

Toutes ces manifestations psychiatriques ont en commun leur variabilité qui chez un même sujet, au cours d'un même accès, peut le faire passer d'un état pseudo-pithiatique à un état dépressif puis confusionnel par exemple. Elles évoluent par poussées, mais elles régressent toujours et, la crise terminée, le malade retrouve son état thymo-caractériel antérieur.

E - LES SIGNES ASSOCIES

1) Les signes urinaires

Le plus important consiste en l'émission d'urines fortement colorées, rouge orange, rouge porto voire marc de café. Cette coloration caractéristique évoque le diagnostic dans de nombreux cas.

Cependant, l'on peut assister à l'émission d'urines claires au cours d'une attaque de porphyrie. Des tests simples permettent de faire apparaître rapidement à partir du porphobilinogène que contiennent alors les urines du malade, les uroporphyrines et leur coloration rouge. Ce sont :

- la simple exposition à la lumière.
- l'acidification et l'ébullition de l'urine pendant 15 minutes.
- le maintien de l'urine au bain-marie bouillant pendant une demi-heure.

L'atteinte rénale n'est pas rare au cours de la porphyrie aigüe. L'oligurie est la règle. Elle serait due à une vaso-constriction du système vasculaire intra-rénal.

L'hyperazotémie, modérée et survenant souvent par poussées sans signes d'insuffisance rénale est retrouvée par de nombreux auteurs. Cette hyperazotémie n'est pas toujours contemporaine de la période d'oligurie. Cette atteinte rénale apparait le plus souvent de nature purement fonctionnelle et se caractérise essentiellement par une diminution des valeurs de filtration (147).

2) Les signes cardio-vasculaires

Le plus habituellement, ils sont constitués par une tachycardie retrouvée dans 50 % des cas d'une part, et par une hypertension modérée d'autre part, de l'ordre de 15/10. Ces deux signes sont passagers, n'apparaissant que lors des attaques et évoluant parallèlement aux autres symptômes. Notons toutefois que tachycardie et hypertension sont souvent variables d'un jour à l'autre.

Les troubles vasomoteurs sont relativement fréquents, multiples et variés. A ce groupe appartiennent les oedèmes localisés, les angiopasmes des extrémités, les bouffées vasomotrices, les crises de sudation profuse ou localisée au segment céphalique, les algies précordiales signalés par divers auteurs. Ces troubles sont authentifiés par certains examens : le fond d'oeil peut objectiver des spasmes des artères rétiniennes, l'électrocardiogramme montre des altérations transitoires habituellement interprétées comme la traduction de spasmes coronariens.

3) Les signes cutanés

Une pigmentation des téguments peut être, très inconstamment il est vrai, notée. Lorsqu'elle existe cette pigmentation est généralement discrète, donnant un aspect un peu sale, de topographie régionale, frappant le visage et le cou et de localisation électivement temporo-malaire dans les formes prolongées. Il n'y a jamais d'éruption bulleuse de photosensibilisation.

Il a déjà été observé également une hypertrichose et un foncissement des cheveux.

4) Les perturbations hépatiques

L'ictère n'est pas rare au cours des poussées de porphyrie aigüe et l'on observe parfois une hépatomégalie.

Des perturbations biologiques traduisant une atteinte hépatique sont retrouvés assez fréquemment : augmentation de la bilirubinémie, rétention de la BSP augmentée, tests de floculation perturbés, diminution de la prothrombine, augmentation des transaminases.

5) Modifications hématologiques

La numération formule peut objectiver :

- une hyperglobulie, cas peu fréquent
- une anémie considérée comme exceptionnelle.
- une hyperleucocytose inconstante qui dépasse rarement 15 000 éléments avec dans tous les cas une polynucléose supérieure à 75 %.

6) Signes généraux

La fièvre est un signe pratiquement constant. L'élévation thermique est en règle modérée (38°) avec parfois une poussée à 39° au début de l'accès.

L'amaigrissement est souvent intense et rapide pouvant atteindre 10 Kg et plus en quelques mois. L'anorexie, les vomissements et l'amyotrophie sont responsables de cette chute pondérale.

IV - EVOLUTION

=====

A - DUREE ET EVOLUTION DE LA POUSSEE AIGUE

Une fois installée, la durée de l'attaque est extrêmement variable et tous les intermédiaires se voient entre une évolution quasi foudroyante et des durées de l'ordre de plusieurs mois. D'une façon générale les attaques ne dépassent pas 6 à 8 mois.

La poussée aigüe de porphyrie est réversible à moins qu'une détermination bulbaire n'en interrompe le cours. L'épisode abdominal guérit toujours, les troubles psychiques disparaissent après la poussée et la régression complète des paralysies avec l'absence de séquelle fonctionnelle est généralement admise, bien que quelques cas avec séquelles aient été observés (PEYREFFITTE 147).

B - EVOLUTION A LONGUE ECHEANCE

Nous citerons LAPRESLE (114) en disant que "la durée totale de la maladie est une notion qui n'a guère de signification dans cette affection où existe en permanence un trouble dysmétabolique, susceptible de se révéler à tout moment, spontanément ou à la suite d'un facteur déclenchant, mais dont il est impossible de préciser la date d'apparition. La seule notion qui peut donc être obtenue avec une certaine précision est la longueur de l'évolution clinique dans les formes mortelles".

Ainsi la durée clinique de la maladie varie de la longueur d'une poussée à des dizaines d'années.

DIAGNOSTIC DE LA PORPHYRIE AIGUE =====

I - DIAGNOSTIC POSITIF =====

Il représente le problème fondamental. Il peut être fait cliniquement pour qui connaît le syndrome de la porphyrie aigüe intermittente : crises douloureuses abdominales avec vomissements et constipation, émission d'urines foncées, paralysies des membres de type périphérique, troubles psychiques associés.

Il faut minutieusement analyser les antécédents de ces malades : antécédents familiaux et antécédents personnels.

Dans tous les cas le diagnostic de certitude ne peut cependant être porté qu'après l'examen biochimique des urines, en particulier la recherche et le dosage du porphobilinogène dont la présence en quantité notable dans les urines est pathognomonique de l'affection.

A - EN PERIODE DE CRISE AIGUE

=====

1) Couleur des urines

Retenons toutefois que pour évocatrice, la coloration rouge des urines ne peut être suffisante au diagnostic. Il existe d'autres causes de coloration des urines et les urines de porphyriques peuvent être claires à l'émission, le PBG ne s'étant pas encore transformé en uroporphyrine dans la vessie. C'est pourquoi il est recommandé de porter l'urine, acidifiée à pH3 ou 4 par de l'acide chlorhydrique, au bain-marie bouillante pendant 15 minutes. Elle prend alors la couleur rouge porto ou brune dont l'intensité dépend de la concentration initiale en précurseur.

2) Examen en lumière de Wood

Les urines en lumière de Wood émettent normalement une fluorescence vert brunâtre plus ou moins intense. La présence de porphyrines donne une fluorescence rouge. Pour exalter cette fluorescence, on peut transformer le PBG comme il est dit plus haut, ou l'on peut ajouter à l'urine quelques pincées de talc ou quelques millilitres d'alcool amylique.

3) Dosage du PBG de l'AAL des porphyrines

Notre propos n'est pas de détailler les méthodes de dosage rapportées par ailleurs (19 - 147). Nous nous contenterons de rappeler brièvement que dans la porphyrie aigüe intermittente on trouve une excrétion anormale dans les urines :

- d'uroporphyrine I, de l'uroporphyrine III et des coproporphyrines. Ces porphyrines sont surtout excrétées à l'état de composés métalliques.

- de porphobilinogène, précurseur, qui est excrété à raison de plusieurs dizaines de mg/jour parfois, au lieu de 0 à 2 mg/24h.

- d'acide delta aminolévulinique dont la quantité peut être très élevée au lieu de 1 à 2 mg/jour.

Remarquons également que dans la porphyrie aigüe intermittente, une coproporphyrinurie élevée peut être notée en même temps que l'uroporphyrinurie et la porphobilinogénurie.

B - EN PERIODE INTERCRITIQUE ET DANS LA PORPHYRIE LATENTE

RICHARDS et SCOTT (157) ont constaté que chez les malades atteints de porphyrie aigüe, l'ingestion de glycine provoque une augmentation de l'excrétion du PBG en dehors des périodes aigües de la maladie.

Un test de charge au glycolle peut donc être proposé en phase intercritique et surtout dans les formes latentes de l'affection où ce test permet de dépister les porteurs apparemment sains de la tare génétique.

PERIODE DE PUSSEE

URINES										GLOBULES ROUGES			PLASMA					FECES		
FRAICHES					24 HEURES															
COUL.	AAL	PBG	U	C	COUL	AAL	PBG	U	C	U	C	P	AAL	PBG	U	C	P	U	C	P
N	++	+++	+	+	Rose Brun	+	+	+++	+	N	N	N	+	+	N	N	N	+	+	+

PERIODE DE REMISSION

[illegible]

PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE

II - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

=====

S'il ne soulève guère de difficulté devant une forme complète et à condition qu'on y pense, le diagnostic est extrêmement difficile dans les formes monosymptomatiques, surtout abdominales, où de nombreux tableaux sont évoqués. Lorsque les paralysies sont installées, le diagnostic se pose avec toutes les polynévrites toxiques ou infectieuses. C'est surtout avec la polynévrite saturnine étant donné la précession de crises douloureuses abdominales et la singulière ressemblance dans les deux affections de l'atteinte prédominante des extenseurs de la main et des doigts que pourra se poser cliniquement le diagnostic.

L'aspect du malade peut évoquer, nous l'avons vu, toutes les étiquettes psychiatriques du délire alcoolique à une psychose puerpérale en passant par une paralysie générale.

Enfin, avant de rattacher la coloration des urines à la porphyrie, il conviendra d'éliminer une prise médicamenteuse colorant les urines (phénol, laxatifs à la phénolphtaléine...). Le laboratoire éliminera la présence de sang ou de pigments biliaires, une hémoglobininurie, une alcaptonurie, une mélanurie ou un syndrome de Marchiafava-Micheli.

ASSOCIATIONS DECRITES AVEC LA PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE

Il nous a donc semblé intéressant après ce rappel important sur la porphyrie aigüe intermittente d'étudier dans le cadre de notre travail les différentes associations décrites avec cette affection. Nous avons éliminé de cette étude l'association Porphyrie Aigüe Intermittente et Grossesse, déjà étudiée dans différentes thèses, dont celle de COSENTINO (41) qui conclut à une pure coïncidence, rare, et qui de surcroît n'affecte en principe pas le déroulement normal de la gestation. La revue de la littérature que nous avons effectuée ne nous a permis de découvrir que de rares cas d'association avec la porphyrie aigüe intermittente.

Nous étudierons successivement la porphyrie aigüe intermittente et les anomalies ioniques, la porphyrie aigüe et la glande thyroïde, l'association avec l'Anémie de BIERMER et enfin avec le lupus érythémateux chronique.

PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE

ET ANOMALIES IONIQUES

Il nous a paru intéressant de consacrer une partie de ce chapitre aux anomalies ioniques que l'on rencontre parfois au cours de la porphyrie aigüe intermittente.

KRULIK et collaborateurs (111) rapporte le cas d'une malade qui fait une première poussée de porphyrie aigüe intermittente à l'âge de 60 ans. Le tableau est classique avec l'association d'un syndrome abdominal, d'une neuropathie périphérique, de troubles psychiques et l'émission d'urines rouges. Aucun facteur déclenchant n'a été retrouvé et l'enquête génétique s'est révélée négative. Le fait le plus remarquable de l'observation consiste en la présence d'anomalies ioniques importantes.

Ces anomalies évoquent une hypersécrétion inappropriée d'Hormone anti-diurétique (S.I.A.D.H.) L'hyponatrémie est en effet importante (118 m Eq) et durable.

L'osmolarité plasmatique est basse, en rapport avec le taux de la natrémie (260 à 290 mosm par litre). L'hypernatrurie est importante et l'osmolarité urinaire élevée en conséquence (jusqu'à 733 mosm par litre).

L'hyperosmolarité urinaire face à une hypo-osmolarité plasmatique détermine une clearance négative de l'eau libre (-1,12). On retrouve donc les critères statiques du syndrome de S.I.A.D.H. ou hypervasopressinisme.

Dans cette observation, la surcharge hydrique initiale faite à 1,5 litre par jour, ne corrige pas l'hyponatrémie. La restriction hydrique ultérieure accompagnée de 6 g de NaCl par jour améliore l'hyponatrémie mais n'influence pas la natriurèse.

Il a été éliminé un hypervasopressinisme réactionnel à une hypovolémie. Il n'a été trouvé en effet ni atteinte cardiaque ou hépatique, ni insuffisance surrénale ou rénale. Il n'y avait eu en outre aucune déperdition hydroélectrolytique digestive par vomissements.

CORNIL et collaborateurs (40) décrivent en 1965 un syndrome de SCHWARTZ-BARTTER au cours d'une porphyrie aigüe intermittente et colligent 31 cas d'anomalies ioniques au cours de porphyrie aigüe intermittente. La fréquence de ces anomalies ioniques est cependant difficile à déterminer et STEIN et TSCHUDY (177) retiennent 4 cas de S.I.A.D.H. sur 46 porphyries aigües intermittente étudiées.

Le diagnostic de S.I.A.D.H. au cours des porphyries aigües intermittentes repose sur l'hyponatrémie, l'hypernatrurie et la clearance négative de l'eau libre. Sont parfois signalées l'hyperkaliémie, l'hypocalcémie, l'hypomagnésémie avec magnésurie élevée. EALES (55) signale la possible réduction de la clearance de la créatinine et la possible élévation

de l'azotémie dans certains cas.

MARK et collaborateurs (125) trouvent dans une observation de porphyrie aigüe intermittente avec S.I.A.D.H. une élévation considérable de la delta-ala-synthétase hépatique. Il existe en effet une atteinte fonctionnelle hépatique quasi constante à l'échelon de certaines étapes métaboliques et il n'est pas exclu que cela puisse jouer un rôle dans la production de syndrome.

NIELSEN et collaborateurs (141) sont parmi les rares auteurs qui ont dosé l'A.D.H. de leurs malades atteints de porphyrie aigüe intermittente. Le taux qu'ils trouvent est élevé. BAUMANN et collaborateurs (8) constatent pour leur part chez un malade atteint de porphyrie aigüe intermittente avec S.I.A.D.H. un taux de vasopressine très élevé, inapproprié pour le degré d'hyponatrémie.

NIELSEN (141) remarque par ailleurs que les S.I.A.D.H. surviennent ou sont découverts plus fréquemment au cours de poussées aigües de la maladie avec atteinte neurologique. Si dans certains cas, le syndrome de S.I.A.D.H. précède franchement l'installation du syndrome neurologique, il est en général découvert à l'occasion du bilan effectué pour la paralysie. Du point de vue clinique, les états de S.I.A.D.H. se signalent par des troubles digestifs et surtout des troubles neuropsychiques, conséquences de l'hyperhydratation cellulaire.

D'une manière générale, les perturbations ioniques au cours des poussées sont transitoires, ne dépassant pas trois semaines et n'entraînant pas de séquelles. Le mécanisme de l'hypervasopressinisme au cours de la porphyrie aigüe intermittente reste hypothétique.

Pour certains, il s'agirait d'une défreination par atteinte vagale : le pneumo-gastrique transmet en effet les influx des volorécepteurs de l'oreillette gauche et des veines pulmonaires. L'atteinte vagale est fréquente anatomiquement et sur le plan clinique, certains symptômes sont concordants : poussées hypertensives, tachycardie.

Pour d'autres, ce serait une atteinte centrale par le processus neurogène. Cette théorie s'appuie sur les résultats d'autopsie d'un malade atteint de porphyrie aigüe intermittente avec S.I.A.D.H. : lésions bilatérales destructrices des noyaux supra-optiques et paraventriculaires. Mais comme le souligne MARK (125) qui publie cette observation, il est étonnant que l'on n'ait jamais décrit de diabète insipide après de telles poussées.

Après cette courte étude, il semble que l'on ne puisse pas considérer le syndrome de S.I.A.D.H. comme étant associé à la porphyrie. Ce syndrome serait plutôt l'expression clinique et biologique d'un épiphénomène de la porphyrie aigüe intermittente, épiphénomène que l'on peut rencontrer dans d'autres affections neurologiques telles le syndrome de GUILLAIN-BARRE, les processus tumoraux cérébraux, les encéphalo-méningites... L'atteinte de l'appareil régulateur entraînerait donc cette hypervasopressinisme.

Beaucoup plus exceptionnelle en revanche est la coexistence chez un même patient d'un aldostéronisme primaire et d'une porphyrie aigüe intermittente. BASILIERE et NEWCOMER (6) sont les seuls, à notre connaissance, à en avoir rapporté un cas dans la littérature.

Leur observation est celle d'une femme de 41 ans hospitalisée pour tachycardie auriculaire. Une hypertension artérielle existe depuis cinq ans. La découverte d'une

hypokaliémie suggère un aldostéronisme primaire qui sera confirmé par les bilans effectués.

Dans les suites d'une artériographie rénale, cette malade présente des douleurs abdominales et émet des urines foncées. Ce tableau est attribué à tort aux suites de l'examen radiologique.

Ce n'est qu'à l'occasion d'un examen ultérieur ayant nécessité une prémédication que le diagnostic de porphyrie aiguë intermittente est évoqué. Le tableau clinique associe alors de violentes douleurs abdominales sans signe objectif à l'examen et l'émission d'urines colorées. Les coproporphyrines sont élevées, ainsi que les uroporphyrines et l'acide amino lévulinique.

Rétrospectivement, la malade reconnaît avoir souffert de crises similaires au cours de l'année précédente et à l'occasion de ses règles. L'interrogatoire révèle également que la porphyrie aiguë intermittente ne s'est jamais manifestée avant l'apparition des premiers symptômes de l'aldostéronisme primaire.

KAPPAS et GRANICK (107) ont montré que certains stéroïdes peuvent stimuler la production d'ALA-synthétase et la synthèse des porphyrines. En outre, il faut noter que dans la quasi-totalité des cas, le début de la porphyrie aiguë intermittente se produit après la puberté. De plus, il est souvent remarqué chez les femmes que les crises de porphyries sont liées avec leur cycle menstruel. On connaît également la nocivité des anticonceptionnels sur la porphyrie aiguë intermittente et la prédominance féminine pour cette affection est reconnue par tous les auteurs WALDENSTROM (195) BOLOT (16), bien que l'on soit sûr que la tare n'est pas portée par l'X.

Il est donc logique de penser que l'aldostéronisme de cette malade a favorisé l'expression de sa tare, soit par l'aldostérone elle-même soit par l'un de ses métabolites.

Nous avons donc au cours de ce chapitre rapporté l'observation, unique à notre connaissance, d'une porphyrie aigüe intermittente révélée à l'occasion d'un syndrome de CONN et la possibilité de l'apparition d'une sécrétion inappropriée d'A.D.H. au cours de la porphyrie aigüe intermittente.

PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE

ET GLANDE THYROÏDE

Il est rare de constater la coexistence chez le même patient d'une porphyrie aigüe intermittente et d'un hyperthyroïdisme. Nous n'avons retrouvé dans la littérature que nous avons consultée qu'une seule observation associant ces deux affections.

MANN et collaborateurs (124) rapportent en effet le cas d'une jeune femme de 21 ans atteinte de porphyrie aigüe intermittente. Sa première crise a lieu alors qu'elle est âgée de 19 ans et demi. Une infection urinaire fait en effet instaurer un traitement à base de nitrofurantoïne et il en résulte une crise typique de porphyrie aigüe intermittente avec douleurs abdominales, manifestations psychiques et émission d'urines foncées. La biologie confirme le diagnostic et rétrospectivement, on apprend qu'un grand-père de la malade est décédé au décours de la dernière des nombreuses opérations abdominales qu'il avait subies. Le père et un frère de la malade sont porteurs de la tare.

Le diagnostic d'hyperthyroïdisme est fait deux ans plus tard, mais les auteurs précisent que cette maladie existait probablement le jour de la première crise de porphyrie aiguë intermittente.

L'hyperthyroïdie a été authentifiée par une épreuve de fixation d'Iode ^{131} et ce diagnostic avait été suspecté en raison de la myopathie qui accompagnait la porphyrie et il faut noter en effet la similitude des faits cliniques dans ce cas.

WATSON rapporté par BEESON (9) note que la nervosité habituelle, la tachycardie et la faiblesse musculaire de la porphyrie aiguë intermittente suggèrent volontiers un hyperthyroïdisme et ont parfois conduit à pratiquer à tort une thyroïdectomie.

Du point de vue biologique, le dosage de l'iode protéique (ou protein bound iodine ou P.B.I.) est systématiquement effectué en cas d'atteinte thyroïdienne. Les taux normaux sont de 4 à 8 ug/100 ml. Ces chiffres sont augmentés en cas d'hyperthyroïdie.

Certains auteurs ont mesuré le taux de P.B.I. de leurs malades atteints de porphyrie aiguë intermittente. FRY et MARKS (63) mesurent le taux de P.B.I. chez trois malades atteints de porphyrie aiguë intermittente. Dans les trois cas, ils trouvent un taux supérieur à 10 ug/100 ml. (les limites normales de leur laboratoire sont 3,5 et 7,5 ug/100 ml). HELLMAN et collaborateurs (89) étudient douze cas de porphyrie aiguë intermittente. La différence de la moyenne des taux de P.B.I. effectués chez leurs malades et de celle de leurs sujets témoins est significative ($8,46 \pm 0,32$ pour $5,8 \pm 0,12$). Le taux de P.B.I. est donc fréquemment élevé par rapport à la normale dans la porphyrie aiguë intermittente. Les douze patients de HELLMAN sont euthyroïdiens et les autres examens des

fonctions thyroïdiennes et en particulier le B.E.I. (Butanol Extractable Iodine) sont normaux. L'hyperthyroïdie n'est donc pas démontrée.

De plus dans l'étude de HELLMAN (89), le dosage du cholestérol a montré une augmentation dans 9 cas, les transaminases glutamo-oxalo-acétiques (SGOT) sont élevées dans quelques cas, et l'on note parfois une hyperglobulinémie.

Les auteurs rappellent enfin que certains désordres hépatiques sont connus pour affecter le taux de P.B.I. qui est, par exemple, souvent élevé dans l'hépatite aigüe. Dans le cadre de la porphyrie aigüe intermittente, il est intéressant de noter en outre, que le taux de P.B.I. est habituellement, mais pas toujours, trouvé élevé pendant les périodes symptomatiques de la maladie.

L'autopsie pratiquée chez quelques-uns des malades de la série de HELLMAN (89) a montré par ailleurs au niveau de la glande thyroïde une architecture cytologique normale.

Devant le fait que le foie est un site important du catabolisme de la thyroxine, les auteurs suggèrent que l'élévation du P.B.I. dans le Porphyrie Aigüe Intermittente est en relation avec une baisse du taux du catabolisme hépatique de la thyroxine.

En somme, si la coexistence chez un même patient d'une porphyrie aigüe intermittente et d'un hyperthyroïdisme est assez rare, il faut noter l'importance de l'incidence de la maladie porphyrique sur le taux de l'iode protéique. L'augmentation du P.B.I. se voit surtout lors des manifestations cliniques de la porphyrie aigüe et l'on ne peut s'empêcher

de faire un parallèle entre la myopathie porphyrique et la myopathie thyrotoxisque.

PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE
ET ANEMIE DE BIERMER

CHAPUT et collaborateurs (34) rapportent un cas d'association porphyrie aigüe intermittente - anémie de BIERMER. Cette association est rarissime puisque nous n'avons pas retrouvé dans la littérature que nous avons consultée d'observations analogues.

L'observation de CHAPUT et collaborateurs concerne une femme de 55 ans qui présente brutalement une grande altération de l'état général avec pâleur, subictère et des troubles psychiques. Les premiers résultats biologiques montrent une anémie importante à 1.200.000 globules rouges. Quelques jours plus tard, apparaissent des douleurs abdominales diffuses sans signes objectifs à l'examen. Il n'existe aucun signe neurologique objectif. Le reste de l'examen clinique est normal, mais les urines sont rougeâtres.

Plusieurs diagnostics ont été évoqués par les auteurs :

- l'altération de l'état général, l'anémie, font soupçonner un cancer profond, les troubles psychiques s'expliquant par une métastase cérébrale. Mais tous les examens radiologiques sont normaux, le bilan fonctionnel hépatique est quasi-normal ainsi que le dosage des amylases. L'examen gynécologique est également normal.

- l'anémie, les troubles psychiques et l'hémolyse font penser au lupus érythémateux. Mais il n'existe pas d'autre signe clinique en sa faveur et le laboratoire infirme cette hypothèse.

- l'association troubles psychiques-douleurs abdominales-urines colorées fait évoquer le diagnostic de porphyrie aiguë intermittente ; les dosages d'uroporphyrines urinaires et des coproporphyrines effectués alors sont en faveur de ce diagnostic. Les résultats du test au glycolle effectué quatre mois après le début de la maladie affirment d'ailleurs ce diagnostic.

Le fait qu'une sérologie grippale ait été positive lors des bilans effectués fait expliquer l'anémie, qui a disparu, par une hémolyse à auto-anticorps froids.

Néanmoins six mois après, la numération formule montre une anémie à 2.500.000 avec valeur globulaire à 1,16. Divers examens éliminent le diagnostic d'anémie hémolytique. Les hémogrammes successifs montrent une anémie persistante avec valeur globulaire augmentée et volume globulaire moyen jusqu'à 134 u³. Le diagnostic d'anémie par carence en vitamine B12 ou en folate est évoqué. Le tubage gastrique à l'histamine montre une achlorhydrie totale histamino-résistante. L'endoscopie

montre une atrophie totale de la muqueuse gastrique. Les anticorps anti-estomac et anti-facteurs intrinsèques n'ont pas été trouvés.

La vitaminothérapie B12 normalisera les hémogrammes.

Il s'agit donc d'une femme de 55 ans chez laquelle ont été successivement découvertes une porphyrie aiguë intermittente et une anémie de BIERMER, laquelle a été particulièrement longue à démontrer.

COMMENTAIRES

Cette observation est la seule à notre connaissance associant une porphyrie aiguë intermittente à une anémie de BIERMER. Nous pouvons en outre considérer comme exceptionnel le fait qu'une anémie soit associée à une porphyrie aiguë intermittente si nous en croyons GADJOS (68) qui rappelle que l'hémogramme est en règle non perturbé dans la porphyrie aiguë. Cependant STEIN et TSCHUDY (177) trouvent dans leur série portant sur 46 cas, 4 cas d'anémie hypochrome modérée et 2 cas d'anémie normochrome normocytaire. En outre GADJOS (68) signale que chez les Biermériens non traités, le taux urinaire de la coproporphyrine est élevé. Cette augmentation proviendrait d'un excès de formation et d'excrétion rénale de l'isomère I du pigment.

Cependant dans l'observation de CHAPUT et collaborateurs (34) non seulement le taux de coproporphyrine a été trouvé élevé, mais également le taux d'uroporphyrine ; de plus le test au glyocolle était positif, ce qui affirme la porphyrie aiguë.

En somme, il s'agit de l'association d'une maladie auto-immune, l'anémie de BIERMER dont le diagnostic a été affirmé par la clinique, la biologie et les épreuves thérapeutiques et d'une porphyrie aigüe intermittente associant des troubles psychiques, des douleurs abdominales et des urines très colorées et dont le diagnostic a été affirmé grâce au test au glycocolle.

Dans l'état actuel des choses, il n'est cependant pas possible d'établir un rapport entre ces deux affections.

PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE
ET LUPUS ERYTHEMATEUX CHRONIQUE

Nous terminerons notre étude consacrée aux associations décrites avec la porphyrie aigüe intermittente par l'observation de LINDEN et collaborateurs (118) qui rapportent un cas d'association avec un lupus érythémateux chronique. Cette observation est à notre connaissance la seule rapportée dans la littérature qui associe ces deux affections.

Il s'agit d'un homme de 42 ans qui présente des lésions au niveau du cuir chevelu et du sourcil gauche. La clinique évoque un lupus érythémateux chronique et l'histologie confirme ce diagnostic. Malgré de nombreuses thérapeutiques, les lésions se multiplient pendant plusieurs années et la face, les membres supérieurs et le tronc sont successivement atteints. Il n'existe aucun signe clinique ou biologique permettant d'évoquer un lupus érythémateux aigü disséminé.

Alors que la maladie évolue depuis six ans, une thérapeutique à base d'antipaludéens (chloroquine à 500 mg/jour) est mise en oeuvre. Le malade a alors 48 ans.

Cinq jours après le début du traitement apparaissent de violentes douleurs abdominales, sans signe objectif à l'examen clinique, des vomissements et une hyperthermie. Les urines émises sont foncées et l'examen en lumière de WOOD montre que ces urines sont fluorescentes. Elle contiennent une quantité importante d'uroporphyrine, mais le porphobilinogène est absent.

Le tableau aigu cesse à l'arrêt de la thérapeutique antipaludéenne et le taux des uroporphyrines se normalise progressivement. LINDEN conclut à une porphyrie aigüe intermittente malgré l'absence de précurseur au cours de l'épisode aigü abdominal.

Il s'agit donc d'une porphyrie aigüe intermittente qui s'est révélée à l'occasion d'un traitement par antipaludéens de synthèse chez un homme de 48 ans atteint d'un lupus érythémateux chronique. La prise de chloroquine semble bien avoir déclenché la crise porphyrique et cette observation est sans doute à rapprocher de celles que TAULEIGNE (184) a colligées dans sa thèse et qui concernent des porphyries hépatiques déclenchées par l'absorption d'antipaludéens de synthèse.

COMMENTAIRES SUR LES ASSOCIATIONS DECRITES AVEC
LA PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE

Nous avons donc successivement étudié associés à la porphyrie aigüe intermittente le syndrome de sécrétion inappropriée d'A.D.H. et le syndrome de CONN, les modifications quantitatives de l'iode protéique au cours de la porphyrie aigüe et les associations uniques à notre connaissance d'une anémie de BIERMER et d'un lupus érythémateux chronique coexistant avec une porphyrie aigüe intermittente.

Il semble en ce qui concerne les anomalies ioniques et les modifications de l'iode protéique ne s'agir que de simples épiphénomènes de la maladie porphyrique. La coexistence d'une anémie de BIERMER et d'une porphyrie aigüe intermittente chez la même malade ne semble pas impliquer une véritable association puisque l'on ne peut mettre en évidence aucun facteur commun aux deux affections.

Le lupus érythémateux chronique a précédé l'apparition de la porphyrie aiguë intermittente, laquelle fut déclenchée par la prise d'antipaludéens de synthèse. La tare porphyrique s'est donc exprimée à la faveur de cette thérapeutique, mais c'est bien-là le seul point qui puisse, semble-t-il, relier ces deux affections.

LE LUPUS ERYTHEMATEUX AIGU DISSEMINÉ

HISTORIQUE - DEFINITION

Trois phases peuvent schématiquement et arbitrairement être distinguées dans l'histoire du lupus érythémateux disséminé.

La première est dominé par la description princeps de KAPOSI en 1872. Auparavant CAZENAVE en 1851 avait eu le mérite de retirer à cette dermatose son étiologie obligatoirement tuberculeuse et c'est donc vingt et un ans plus tard que KAPOSI décrivit le "lupus érythématales acutus". Il s'agit d'un lupus aigu disséminé, fébrile qui n'est plus seulement considéré comme une maladie cutanée ; d'autres systèmes y sont impliqués et KAPOSI insiste sur les arthralgies, les épanchements articulaires, les manifestations viscérales multiples d'évolution fatale dans la moitié des cas.

La seconde phase semble en quelque sorte être un retrait sur la conception de KAPOSI puisque le lupus érythémateux disséminé est à nouveau considéré exclusivement comme une affection dermatologique. Mais les travaux de BESNIER et

DOYON (1891) sur les atteintes articulaires et rénales, de LIBMAN et SACHS en 1911 puis en 1924 sur les atteintes cardiaques conduisent à l'appellation de lupus érythémateux systémique confirmant ainsi l'aspect généralisé de la maladie avec lésions possibles, non toujours complètes, des différents appareils et organes.

La troisième phase se prolonge de nos jours et comporte des études anatomiques qui établissent de façon certaine le caractère systémique de la maladie. En 1957 est défini le concept des maladies du collagène qui permet de rattacher des manifestations isolées et sans lien apparent. Pour DUBOIS (53) il est hors de doute que le lupus érythémateux est une collagénose et de fait contracte d'étroites parentés avec la polyarthrite chronique évolutive comme avec la péri-artérite noueuse. Les autres manifestations lupiques sont parallèlement étudiées, renforçant encore, s'il en était besoin, le caractère systémique des lésions lupiques. Ces parentés, ces analogies anatomocliniques dans des états pathologiques considérés jusque là comme entièrement distincts les uns des autres ont donné un regain d'intérêt aux recherches biologiques et cytologiques susceptibles de mieux établir le diagnostic positif et différentiel. Les progrès biologiques et plus particulièrement immunologiques ont été mis au service d'une meilleure connaissance et de la maladie lupique, et des formes associées ou apparentées susceptibles d'en compliquer les aspects anatomocliniques, humoraux, et les éléments de pronostic, de diagnostic et de traitement.

Deux maladies aux rapports réciproques encore discutés portent le nom de lupus érythémateux : le lupus érythémateux chronique et le lupus érythémateux disséminé. La présence ou l'absence de lésions viscérales et de perturbations biologiques particulières permet de les opposer schématiquement

- Le lupus érythémateux chronique ou lupus érythémateux discoïde, est une affection essentiellement cutanée, sans perturbations biologiques importantes, qui ne met pas en jeu le pronostic vital ;

- Le lupus érythémateux sub-aigü est un terme utilisé par certains auteurs pour désigner les cas difficiles à classer soit dans le cadre du lupus érythémateux chronique soit dans celui du lupus érythémateux disséminé.

- Le lupus érythémateux disséminé ou lupus érythémateux aigü ou lupus érythémateux systémique, comporte des manifestations cutanées, fréquentes mais non obligatoires, des manifestations viscérales très variées et des perturbations biologiques constantes. Il évolue souvent vers la mort. Nous en faisons dans le chapitre suivant une étude succincte.

LE LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ

I - ETIOLOGIE

=====

Beaucoup plus rare que le lupus érythémateux chronique, le lupus érythémateux disséminé apparaît cependant de façon plus fréquente depuis que l'on dispose de moyens de diagnostic précis. Sa fréquence semble être supérieure à celle de la maladie de BIERMER ou de la maladie de HODGKIN.

Il s'observe à tout âge avec une prédilection entre 15 et 40 ans et le sexe féminin est nettement prédominant puisque l'on observe un cas masculin pour huit cas féminins.

La présence d'une "diathèse lupique" est soulignée par le fait que l'on retrouve fréquemment dans la famille de ces malades des signes cliniques (Polyarthrite Chronique Evolutive par exemple) ou des signes biologiques (modifications électrophorétiques, anticorps antinucléaires).

Parmi les facteurs susceptibles de révéler sinon de provoquer la maladie on relève les phototraumatismes et surtout l'absorption de certains médicaments (anti-comitiaux, antibiotiques, hydralazine...).

II - ETUDE CLINIQUE

=====

Les manifestations du lupus érythémateux disséminé sont très variées car, du fait de l'ubiquité du tissu conjonctif et des vaisseaux, tous les appareils de l'organisme peuvent être atteints.

A - MANIFESTATIONS GENERALES

Elles sont constantes au cours des poussées et on observe alors la fièvre de types divers, de l'asthénie et de l'amaigrissement.

B - MANIFESTATIONS CUTANÉES

Elles sont rarement révélatrices (23 % des cas) mais dans 70 % des cas sont présentes à un moment ou à un autre de l'évolution.

- Il peut s'agir d'un érythème peu intense, légèrement oedémateux, disposé sur le nez et les pommettes. Cet érythème facial en "vespertillio" est un signe rare mais très évocateur.

- Les érythèmes en petites taches sont évocateurs lorsqu'ils sont situés à l'extrémité des doigts, sur la paume des mains, les coudes et les genoux.

- Dans un tiers des cas, donc assez fréquemment, des accidents de photosensibilité sont observés.

- Sont observées également des lésions de lupus érythémateux discoïde identiques à celles du lupus érythémateux chronique et ce, dans 28 % des cas.

- Des alopécies, des purpuras, des troubles pigmentaires, de l'urticaire, des nodules sous-cutanés, des ulcères de jambes, des livedos, des bulles peuvent être observés.

- Les manifestations muqueuses doivent être recherchées : lésions érythémateuses ou érosives de la muqueuse buccale, conjonctivite, syndrome de GOUGEROT-SJOGREN.

C - MANIFESTATIONS ARTICULAIRES

Elles sont très fréquentes puisque selon DUBOIS (53) elles sont retrouvées dans plus de 90 % des cas. Cette fréquence est telle que la maladie débute dans près de la moitié des cas par des signes articulaires, parfois longtemps isolés, égarant le diagnostic et retardant ainsi le traitement.

Les arthralgies sont banales et affectent les doigts, les poignets, les chevilles et les coudes. Elles sont parfois plus péri-articulaires qu'articulaires. Multiples, migratrices, elles ne présentent pas de signes objectifs.

La polyarthrite aiguë simulant une maladie de BOUILLAUD par son caractère fluxionnaire et erratique, est beaucoup plus rare. Il s'agira plus souvent d'une polyarthrite subaiguë de traduction clinique banale dont on peut retenir cependant quelques caractères particuliers : respect du collier médiotarsien, disproportion entre signes cliniques et signes radiologiques, intensité de l'atteinte synoviale.

La polyarthrite chronique est constatée dans un quart des cas sans caractère particulier trahissant son étiologie lupique. On saura cependant reconnaître la prédominance des signes inflammatoires au niveau des synoviales, des structures péri articulaires. L'intégrité radiologique reste longtemps conservée avec destruction a minima des interlignes, pincement rare et microgéodes exceptionnellement observées. A noter également une grande variabilité dans le temps.

Les myalgies sont fréquentes et la découverte de lésions sur les biopsies musculaires posent le problème des formes frontières entre le lupus érythémateux disséminé et les dermatomyosites.

D - MANIFESTATIONS RENALES

Elles sont retrouvées dans 60 % des cas et occupent le premier rang parmi les causes de mortalité. Elles doivent être recherchées systématiquement et peuvent se présenter comme :

- une protéinurie chronique
- un syndrome néphrotique apparemment primitif
- le plus souvent une glomérulonéphrite subaiguë évolutive. La ponction biopsie du rein présente un grand

intérêt, pronostique et diagnostique (dans les formes rénales isolées). Elle met en évidence soit des lésions de glomérulonéphrite proliférative (le plus souvent), soit des lésions glomérulaires extra-membraneuses.

Cette néphropathie lupique peut être constatée alors que le diagnostic du lupus érythémateux disséminé est déjà fait, mais elle peut également apparaître au cours d'une affection rhumatismale isolée, dont l'éventuelle étiologie est ainsi évoquée. L'atteinte rénale peut être constatée alors qu'elle est encore isolée, ou enfin survenir en même temps que la maladie lupique. La date d'apparition de cette néphropathie est donc très variable.

E - MANIFESTATIONS CARDIO-VASCULAIRES

Les péricardites sont fréquentes. Parfois inaugurales et isolées, elles peuvent survenir au cours d'une poussée évolutive. Leur sémiologie est souvent discrète et elles sont parfois associées à un épanchement pleural. Très sensibles à la corticothérapie, elles récidivent cependant volontiers sans toutefois présenter d'évolution constrictive.

L'endocardite fréquente anatomiquement est rarement découverte à l'examen clinique. La corticothérapie peut néanmoins favoriser la greffe d'une endocardite infectieuse.

La myocardite se traduit par des troubles du rythme, une insuffisance cardiaque et des modifications des tracés électriques.

Les manifestations vasculaires périphériques comprennent le phénomène de RAYNAUD, des phlébites et des gangrènes distales.

- F - MANIFESTATIONS PLEURO-PULMONAIRES

Elles sont assez fréquemment observées mais sont rarement révélatrices. Il faut noter que les pneumopathies qui surviennent au cours du lupus érythémateux disséminé sont beaucoup plus souvent bactériennes que lupiques. Les atteintes pleuro-pulmonaires se traduisent surtout par des pleurésies exsudatives dont l'exsudat contient parfois des cellules de HARGRAVES. Ces pleurésies sont assez souvent bilatérales et se trouvent volontiers associées à une péricardite ou à une atteinte pulmonaire.

- G - MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES

Les anémies sont le plus souvent normochromes. Les anémies hémolytiques acquises sont beaucoup plus évocatrices quoique rares. L'on observe également des purpuras thrombopéniques (avec anticorps antiplaquettaires) qui sont relativement fréquents et qui peuvent même être le premier signe de la maladie.

Une atteinte ganglionnaire généralisée n'est pas une exception puisque DUBOIS (53) la retrouve dans plus de la moitié des cas : ce sont de petits ganglions fermes sans péri-adénite, occupant toutes les aires ganglionnaires.

La splénomégalie retrouvée dans 10 % des cas n'a, quant à elle, rien de spécifique.

- H - AUTRES MANIFESTATIONS

Elles traduisent l'ubiquité de la pathologie lupique :

L'atteinte digestive paraît fréquente si l'on en juge par la symptomatologie : anorexie, nausées, vomissements et douleurs abdominales par atteinte péritonéale. L'hépatite lupique se présente soit sous la forme d'un ictère fébrile prolongé à rechutes avec hypergammaglobulinémie, soit comme une cirrhose avec ictère et hypertension portale.

Quant aux signes nerveux, ils revêtent de nombreux tableaux. Les crises convulsives, fréquentes chez l'enfant sont peu sensibles aux barbituriques et aux hydantoïnes, mais peuvent être améliorées par la corticothérapie. Des troubles psychiques s'observent dans près de la moitié des cas et surtout lors des phases évolutives ; ils sont alors faits d'anxiété, de dépression, de délires et d'hallucinations. Enfin des troubles neurologiques très divers peuvent être notés, de type central plus souvent que de type périphérique.

III - DIAGNOSTIC POSITIF

=====

Les arguments biologiques en l'absence desquels il est difficile de porter le diagnostic de lupus érythémateux disséminé sont nombreux et de valeur inégale.

A - PERTURBATIONS ACCESSOIRES

Nous nous contenterons de les énumérer sans tenter d'en dégager la signification :

- Augmentation très élevée de la vitesse de sédimentation.

- Hypergammaglobulinémie avec parfois cryoglobulinémie.

- Perturbation des réactions sérologiques classiques de la syphilis alors que le test de Nelson et le FTA ne sont pas modifiés.

- Sérologie rhumatoïde positive.

- Perturbations des réactions de flocculation.

- Modifications hématologiques : anémie (normochrome, hémolytique), leucopénie, thrombopénie avec parfois anticorps anti-plaquettes et anti-coagulants circulants.

B - PERTURBATIONS FONDAMENTALES

L'auto-immunisation antinucléaire, qu'elle soit la cause ou bien le témoin de la maladie, représente une perturbation fondamentale du lupus érythémateux disséminé : la découverte dans le sérum des malades de facteurs ou anticorps antinucléaires possède une très grande valeur diagnostique :

- La recherche des anticorps antinucléaires (anticorps antinucléaires totaux et anticorps anti-ADN) par les méthodes d'immunofluorescence doit être systématique. Ces anticorps ne sont pas pathognomoniques de la maladie, mais c'est dans le lupus érythémateux disséminé qu'on les retrouve

avec la plus grande fréquence et aux titres quantitatifs les plus élevés.

- Presque pathognomonique est en revanche la découverte de cellules de HARGRAVES.

- La recherche du facteur de HAZERICK est moins souvent pratiquée.

- Les examens anatomo-pathologiques peuvent mettre en évidence au niveau des différents tissus des modifications de la substance fondamentale, des lésions inflammatoires vasculaires avec dégénérescence fibrinoïde, des corps hématoxyliques de GROSS. La biopsie des lésions cutanées objective rarement des aspects caractéristiques de la maladie. Par les techniques d'immunofluorescence, on peut mettre en évidence un dépôt rectiligne de globulines au niveau de la membrane basale, aussi bien en peau saine qu'en peau malade.

- D'autres examens peuvent être pratiqués : dosage du complément, tests cutanés avec des antigènes nucléaires, étude du rejet des homogreffes en peau saine et en peau malade, mise en évidence in situ des anticorps anti-nucléaires...

Le diagnostic de lupus érythémateux disséminé ne peut être porté avec certitude qu'en cas d'association d'une ou plusieurs atteintes viscérales avec une ou plusieurs perturbations biologiques accessoires ou fondamentales.

IV - EVOLUTION

=====

L'évolution du lupus érythémateux aigu est extrêmement variable. Des rémissions très prolongées peuvent s'observer entre des atteintes viscérales isolées et successives

dont la signification n'est reconnue que rétrospectivement. L'évolution se fait en général par poussées, la mort survenant surtout du fait de l'atteinte rénale, de l'atteinte cardiaque et des accidents neurologiques.

La moyenne de survie des cas non traités serait de deux ans. Traités, l'on observe que 50 % des cas survivent après six ans d'évolution.

V. - PATHOGENIE

=====

Le lupus érythémateux est actuellement considéré comme une affection auto-immune, mais la cause de cette auto-immunisation est encore discutée.

- Le rôle d'un virus a été envisagé du fait de la découverte fréquente d'inclusions de type myxo-virus dans les lésions. Aucun virus n'a encore été isolé par culture.

- un facteur héréditaire est fréquemment retrouvé : l'existence de perturbations biologiques et d'affections médicales voisines du lupus érythémateux disséminé chez les consanguins semble en faveur de l'existence d'une "diathèse lupique".

- Certains facteurs physiques (phototraumatisme), certaines substances chimiques (hydralazine, procaïnamide, isoniazide, hydantoïne...) sont susceptibles de provoquer des syndromes lupiques ou d'aggraver (sinon de déclencher) d'authentiques lupus.

Nous allons maintenant dans la prochaine partie étudier les différents cas d'associations décrites avec le lupus érythémateux disséminé.

ASSOCIATIONS DECRITES AVEC LE LUPUS

ERYTHEMATEUX AIGU DISSEMINÉ

Nous envisagerons successivement la coexistence d'un lupus érythémateux aigu disséminé avec des affections thyroïdiennes, la sclérose en plaques, les anomalies gonosomiques, les maladies néoplasiques et la porphyrie cutanée tardive.

Nous tenterons au fur et à mesure de ces différents chapitres de dégager les mécanismes étiopathogéniques pouvant expliquer ces différentes associations.

LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ

ET AFFECTIONS THYROIDIENNES

Nous scinderons ce chapitre en deux parties en rapportant d'une part et très brièvement les observations relatives à un lupus érythémateux disséminé faisant suite à une hyperthyroïdie traitée par les antithyroïdiens de synthèse, et d'autre part les observations plus rares où le lupus érythémateux disséminé est primitif.

LUPUS ERYTHEMATEUX SECONDAIRE

Plusieurs observations de lupus érythémateux disséminé survenant après traitement d'une hyperthyroïdie par les antithyroïdiens de synthèse sont retrouvées dans la littérature.

WING et ASPER (200) rapportent le cas d'une jeune femme traitée pendant trois ans par le propylthiouracile et qui développe un syndrome lupique avec fièvre importante, épanchement pleural et péricardique et arthralgies. La recherche de cellules de HARGRAVES est négative plusieurs fois de suite, mais les gamma-globulines sont nettement augmentées.

WALZER (196) rapporte un cas à peu près identique après administration de propylthiouracile pendant cinq ans. WACHTENHEIM (191) décrit le cas d'un homme de 58 ans, traité par le méthylthiouracile depuis trois ans et dont le diagnostic de lupus érythémateux soupçonné est confirmé par la présence de cellules L.E. typiques. BEST (11) publie un cas de lupus induit avec polysérite et altération de l'état général mais avec sérologie négative après six semaines de traitement par le propylthiouracile.

AMRHEIN (2) cite le cas d'un jeune noir traité par le propylthiouracile depuis quatre ans. Le diagnostic de lupus érythémateux est suspecté du fait de multiples atteintes : asthénie, arthralgies, pneumonie, amaigrissement, hyperthermie, troubles rénaux et hépatiques. La recherche de cellules L.E. est positive et les facteurs anti-nucléaires présents.

POUSSET (151) publie en 1971 deux observations où un lupus érythémateux aigu disséminé s'est révélé au décours d'une hyperthyroïdie.

Dans sa thèse GANDON-APOSTOLIDES (73) présente une nouvelle observation et cite les autres publications. Elle fait en outre une approche physiopathologique des lupus induits dont elle emprunte l'essentiel à DORFMANN (50) :

Les lésions anatomiques du lupus érythémateux disséminé "primitif" seraient dues au dépôt de complexes A.D.N. Anti-A.D.N. ayant fixé le complément. Ceci est particulièrement vraisemblable en ce qui concerne les lésions glomérulaires rénales.

Selon les différents auteurs, l'origine de ces anti-ADN ne serait pas la même. Pour certains, les rayons ultra-violets agissant sur la peau favoriseraient la formation de l'ADN "de première dénaturation". Pour d'autres, la maladie lupique serait due à une défaillance de l'immunité cellulaire, celle-ci favorisant l'infestation virale de l'organisme des lúpiques. Cette défaillance immunitaire serait à l'origine de la formation des anti-corps anti-ADN dirigés contre ces virus.

Il n'est pas impossible que les médicaments inducteurs produisent une dénaturation de certaines nucléoprotéines, ce qui les rendraient auto-antigéniques.

Le médicament, créant un état d'hypersensibilité primaire au niveau des tissus, pourrait occasionner des lésions, qui, elles, libèreraient l'ADN antigénique.

La physiopathologie des lupus iatrogènes n'en est pas moins totalement élucidée.

Dans la plupart des associations Lupus Erythémateux Disséminé-Hyperthyroïdie retrouvées dans la littérature, c'est l'hyperthyroïdie qui précède le Lupus Erythémateux Disséminé et il s'agit d'une interférence médicamenteuse.

LUPUS ERYTHEMATEUX "PRIMITIF"

DANOU (45) en revanche présente dans sa thèse deux cas où le lupus précède l'hyperthyroïdie et rapporte un cas similaire, celui de CHEAH (35) : il s'agissait d'une femme chez laquelle le diagnostic d'hyperthyroïdie est porté et qui présente en outre un purpura thrombopénique. Des cellules L.E. sont mises en évidence, le Test de Coombs est positif et l'on ne décèle aucun anticorps antithyroïdien dans le sang de cette malade.

La première observation de DANOU concerne une femme qui est atteinte de polyarthrite lupique à l'âge de 28 ans mais qui ne sera traitée que six ans plus tard. Cette polyarthrite touche essentiellement les mains et les poignets ainsi que les genoux et les coudes. L'état général est bon. On note une alopécie importante et la biologie montre une augmentation des gamma-globulines, un test au latex positif et la présence de quelques cellules L.E. mais pas de facteurs anti-nucléaires ni d'anticorps anti DNA. La malade est traitée par du PLAQUENIL (Hydroxychloroquine).

Alors que la malade atteint 40 ans, un syndrome de thyroétoxicose est découvert, traité par les antithyroïdiens de synthèse. La malade fait une péricardite vite résolutive et l'on arrête les antithyroïdiens de synthèse.

Deux ans plus tard, il persiste une alopécie, un Syndrome de RAYNAUD, une polyarthrite prédominant aux mains, un latex 1/160, une atteinte rénale et quelques cellules L.E.

On note une rechute de l'hyperthyroïdie clinique et biologique avec anticorps antithyroïdiens à 1/160. La malade reçoit de l'iode radio-actif et devient bientôt euthyroïdienne. Elle reste depuis euthyroïdienne et son lupus

érythémateux est stabilisé.

La deuxième observation de DANOU (45) est celle d'une malade qui est atteinte à l'âge de 41 ans d'un lupus érythémateux disséminé avec altération de l'état général, syndrome de RAYNAUD, éruption cutanée. La biologie lupique est très positive et la malade est traitée par 30 mg de cortancyl et nivaquine.

Quatre ans plus tard, rechute lupique et une hyperthyroïdie est découverte avec tachycardie et signe du tabouret. Il n'y a pas de goître. La biologie montre un hyperfonctionnement global. La malade reçoit de l'iode radio-actif et devient deux mois après euthyroïdienne. Elle est toujours euthyroïdienne et son lupus est bien équilibré avec 10 mg de cortancyl.

DANOU (45) remarque à juste titre que ni l'une ni l'autre des malades n'a eu de biopsie thyroïdienne et que reste en suspens la possibilité que leur hyperthyroïdie ait été une phase débutante d'une thyroïdite de HASHIMOTO. Cette hypothèse ne peut être totalement exclue et bien que les deux malades soient euthyroïdiennes, la surveillance dans les années à venir de ces malades infirmera seule cette hypothèse.

Il faut cependant retenir de ces deux observations que la thyrotoxicose est apparue des années après le début de la maladie lupique d'une part et que, d'autre part, le lupus érythémateux disséminé ne semble pas avoir été révélé par "l'induction" de drogues.

DISCUSSION DE CETTE ASSOCIATION

Interférence Médicamenteuse

Nous avons au début de ce chapitre bien séparé les observations de WING et ASPER (200), WALZER (196), VACHTENHEIM (191), BEST (11), AMRHEIN (2) POUSSET (151) et GANDON-APOSTOLIDES (73), observations qui concernent des lupus érythémateux disséminés survenant après traitement d'une hyperthyroïdie par les anti-thyroïdiens de synthèse. Ces drogues sont susceptibles "d'induire" un lupus, au même titre, mais loin derrière par leur fréquence, que l'hydralazine, la procainamide, l'I.N.H. et les anticonvulsivants.

Les observations de DANOU (45) et celle de CHEAH (35) où une thyroétoxicose se révèle en même temps qu'un lupus érythémateux disséminé dominé par des manifestations vasculaires et des cellules L.E, procèdent incontestablement d'un autre mécanisme.

Nous devons rapprocher de ces observations celle que KAHN et collaborateurs (104) ont récemment publiée, dans laquelle le lupus précédait de plusieurs années la survenue de l'hyperthyroïdie chez une malade de 46 ans et qui est actuellement en cours de traitement par l'iode radio-actif.

Hypothèse d'une coïncidence

Cette hypothèse est séduisante puisque les cas d'association Lupus Erythémateux Disséminé-Hyperthyroïdie sont rares. Cependant plusieurs auteurs ont étudié le taux de facteurs anti-nucléaires (ANF) chez les sujets atteints d'affection thyroïdiennes.

Ainsi MONIER (139) retrouve sur 45 adénomes toxiques 1 cas avec facteurs anti-nucléaires, sur 212 BASEDOW 27

cas avec A.N.F. +, sur 35 HASHIMOTO 5 cas avec A.N.F.+.

HALL (86) et HOLBOROW (95) sur 14 thyroéotoxicoses, 2 fois des A.N.F. et HOLBOROW (95) 14 fois des A.N.F. sur 110 HASHIMOTO.

Le groupement Lupus Erythémateux Disséminé-Thyroïdite de HASHIMOTO et anticorps anti-thyroïdiens a également été étudié et HIJMANS (93) retrouve sur 60 lupus érythémateux disséminés 5 cas de thyroïdite et 25 % d'auto-anticorps anti-thyroïdiens. Chez 180 thyroïdites de HASHIMOTO, il retrouve 30 % de malades avec cellules L.E. et 100 % avec anti-corps anthyroïdiens.

MORETTI (137) rapporte le cas d'une malade de 57 ans présentant une purpura thrombopénique, un lupus érythémateux et une thyroïdite de HASHIMOTO. Pour chacune des trois affections présentées par cette malade ont été mis en évidence et à un taux élevé des anticorps spécifiques, ce qui fait conclure à un mécanisme immunologique identique.

WHITE (198) publie pour sa part 40 cas de HASHIMOTO dont 5 avec A.N.F. et sur les 5, deux lupus érythémateux disséminés cliniques et biologiques.

Le cas de MORETTI (137) est à rapprocher de l'observation de CATTAN (32) décrivant un purpura thrombopénique chronique suivi d'hyperthyroïdie traitée par l'iode radio-actif et apparition d'un myxoedème pré-tibial, hypothyroïdie et L.A. T.S. élevé dans le sérum.

MARSHALL (127) trouve un taux de 14 % d'hyperthyroïdie latente (0,1 % dans la population générale) chez 42 malades atteints de purpura thrombopénique chronique.

DUBOIS (53) retrouve un taux de 6,9 % de thrombopénie isolée et de 19,8 % de purpura thrombopénique dans les séries de malades lupiques étudiés.

Enfin plusieurs auteurs notent que dans la polyarthrite rhumatoïde, les affections thyroïdiennes sont plus fréquentes et qu'il existe un nombre important de polyarthrite rhumatoïde avec anticorps anti-thyroïdiens - BUCHANAN (22) et HIJMANS (93).

La coïncidence lupus érythémateux disséminé-hyperthyroïdie semble donc infirmée par toutes ces observations qui tendent plutôt à réfuter l'hypothèse du hasard dans l'association de ces deux maladies. Il paraît plutôt exister des liens entre les hyperthyroïdies, la thyroïdite de HASHIMOTO, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé et d'autres maladies auto-immunes, comme le purpura thrombopénique chronique.

Puisque le hasard semble exclu, il nous faut bien tenter d'expliquer cette association morbide lupus érythémateux disséminé-hyperthyroïdie.

Il est admis que la lésion tissulaire élémentaire lupique est due au dépôt de complexes ADN et anti ADN fixant le complément.

Les signes de réponse immunitaire sont interprétés de deux façons :

- soit il s'agit d'une anomalie du système immunitaire du lupique ; c'est l'hypothèse de BURNETT qui stipule qu'il y aurait une multiplication de clones de cellules immunologiquement compétentes ne reconnaissant plus comme "leurs"

les antigènes de l'organisme. Il y a cependant contre cette théorie l'hétérogénéité des anticorps des lupiques.

- soit le système immunitaire des lupiques serait normal mais s'adresserait à des antigènes absents normalement de l'organisme. Ils sont encore inconnus en dépit de la découverte d'un virus responsable de la maladie, très proche de la maladie lupique humaine, des souris néozélandaises N.Z.B.

Le terrain lupique révélé à l'occasion d'un facteur déclenchant a conduit à supposer une prédisposition génétique comme le montre l'enquête familiale chez les sujets qui ont un lupus "induit". On a également montré que cette maladie peut toucher des jumeaux homozygotes et qu'il existe des rapports entre le lupus érythémateux disséminé et les autres maladies auto-immunes. La fréquence des A.N.F. parmi les membres de la famille d'un lupique est plus élevée que dans la population normale.

De cet éventuel facteur génétique prédisposant à la maladie lupique se rapproche la prédisposition génétique admise en ce qui concerne la maladie thyroïdienne.

La physiopathologie de la maladie de Basedow est discutée mais elle semble être aussi une maladie auto-immune. La découverte du L.A.T.S. a fait soulever cette hypothèse.

Le L.A.T.S. est une IgG présente dans le sang de certains Basedowiens et entraînant une augmentation retardée et prolongée de la production de T4, mais d'effet différent de celui obtenu par la stimulation de T.S.H. C'est un auto-anticorps dont l'antigène est inconnu et dont le rôle dans la maladie de Basedow n'est pas clair car on ne le retrouve que dans environ 30 % des cas. Pour certains auteurs, le L.A.T.S.

serait secrété à l'intérieur de la thyroïde et donc pas toujours présent dans le sérum. Les cellules lymphoïdes intra-thyroïdiennes auraient alors un rôle dans la pathologie auto-immune.

VOLPE (194) a émis l'hypothèse d'un trouble de l'hypersensibilité retardée induit par les lymphocytes thymo-dépendants intra-thyroïdiens. Le L.A.T.S. ne serait qu'un épiphénomène secondaire aux réactions intra-glandulaires thyroïdiennes.

L'association lupus érythémateux disséminé et hyperthyroïdie pourrait donc entrer dans le cadre des associations auto-immunes. La prédisposition génétique démontrée dans la maladie de Basedow et ce que l'on a coutume d'appeler le terrain lupique sont en faveur de l'hypothèse d'un phénomène de sommation de plusieurs affections auto-immunitaires.

LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ ET SCLEROSE EN PLAQUES

VITALE et collaborateurs (193) rapportent deux observations de malades atteints de lupus érythémateux disséminé et de manifestations neurologiques évoquant une sclérose en plaques.

La première observation concerne une femme atteinte d'un lupus érythémateux disséminé depuis l'âge de 10 ans. Ce lupus érythémateux se manifeste par des signes articulaires et cutanés discrets, par une aménorrhée ovarienne qui permet le diagnostic huit ans après le début de la maladie lupique et par un syndrome biologique typique avec présence de cellules L.E, d'anticorps antinucléaires en immunofluorescence et d'anticorps anti-ADN.

L'évolution s'est faite sans complications viscérales, rénales en particulier, mais a été émaillée de complications neurologiques inhabituelles : névrite optique droite laissant une amaurose définitive, puis deux poussées de névrite

optique gauche totalement régressives et enfin une poussée de myélite qui régressera également.

La deuxième observation est celle d'une jeune femme de 25 ans chez qui surviennent des manifestations articulaires inflammatoires, associées au début à des manifestations érythémato-bulleuses des doigts puis des manifestations neurologiques régressives (névrite optique gauche, paraparésie, monoparésie brachiale gauche) évoquant une sclérose en plaques.

L'association de ces deux types de manifestations fait cependant évoquer une maladie lupique, d'autant que la vitesse de sédimentation est élevée que l'on trouve des anticorps antinucléaires en immunofluorescence.

Comme le remarquent les auteurs, si le lupus érythémateux disséminé ne peut être mis en doute dans la première observation, il peut se discuter dans la seconde observation, où un faisceau de présomptions fait porter le diagnostic de maladie lupique devant l'association d'arthralgies, de signes cutanés et généraux (température subfébrile) et de signes biologiques (vitesse de sédimentation élevée, anticorps antinucléaires positifs au 1/100 en immunofluorescence).

Les manifestations neurologiques du lupus érythémateux disséminé ont fait l'objet d'études précises et en particulier par FULTON et DYKEN (65) JOHNSON et RICHARDSON (101) O'CONNOR et MUSCHER (142) et JULIEN dans sa thèse (102). De ces études il ressort que les lésions optiques sont rares et qu'elles sont associées à d'importantes lésions rétiniennes. Un seul cas d'amaurose est signalé par SERVI et RESTIVO (172) sur une étude de 1574 cas de lupus érythémateux disséminé.

L'atteinte médullaire est plus souvent rapportée, mais reste rare. JOHNSON et RICHARDSON (101) en colligent 14 cas dont 4 qui réalisent un tableau de myélite transverse, régressive en quelques semaines, assez proche des deux observations de VITALE et collaborateurs (193).

Il semble donc que l'on puisse considérer comme très rare la survenue d'une névrite optique ou d'une myélite au cours d'un lupus érythémateux disséminé. A fortiori, et comme le soulignent VITALE et collaborateurs (193) la survenue d'une névrite optique et d'une myélite chez un même malade peut être considérée comme exceptionnelle.

Isolément cette association neurologique évoque la sclérose en plaques dont le début se fait fréquemment par une névrite optique : BRADLEY et WHITTY (20). L'atteinte médullaire de la sclérose en plaques peut réaliser une forme progressive simulant une compression ou un tableau aigu de myélite transverse.

Reste donc à savoir si ces observations montrent une manifestation neurologique inhabituelle du lupus érythémateux disséminé ou une association lupus érythémateux disséminé-sclérose en plaque. Seuls les arguments anatomiques pourraient trancher en faveur de l'une ou de l'autre des hypothèses.

D'innombrables hypothèses ont tenté de rattacher la sclérose en plaques à une infection microbienne ou virale, à une carence diététique, à une intoxication, à un processus vasculaire... Dans le cadre des leuco-encéphalites, la sclérose en plaques voisine avec l'encéphalite péri-veineuse secondaire à certaines maladies infectieuses ou à la vaccination antirabique.

De là est née la conception de la démyélinisation inflammatoire, mode de réponse non spécifique à des agressions de nature diverse, par un mécanisme immuno-allergique.

Cette conception trouva un appui dans le développement des recherches sur l'encéphalomyélite allergique expérimentale, produite par l'injection à un animal d'extraits de substance blanche d'un autre animal associés à l'adjuvant de Freund. La maladie a un développement retardé, elle a les caractères histologiques d'une encéphalite démyélinisante périveineuse. L'antigène est un polypeptide constituant de la myéline et le processus est de nature immunitaire : inhibition par les corticoïdes et les immunosuppresseurs, présence chez l'animal receveur d'anticorps déviant le complément et exerçant une action démyélinisante sur les cultures du tissu nerveux, transmission de l'encéphalite non par le sérum, mais par les lymphocytes de l'animal sensibilisé (immunité de type retardé).

L'intervention d'un mécanisme immunitaire dans la sclérose en plaques est probable : élévation du taux des gammaglobulines du L.C.R. dont on a montré qu'elles étaient formées au niveau de la plaque ; présence dans le sérum d'anticorps déviant le complément en présence de tissu nerveux ; pouvoir myélinotoxique en culture de tissu, du sérum de sujets atteints de sclérose en plaques ; enfin, transformation lymphoblastique des lymphocytes des malades en présence de tissu nerveux et action myélinolytique de ces lymphocytes sur les cultures de tissu.

Cependant, si l'immunité paraît constituer un chaînon physiopathologique essentiel de la sclérose en plaques, l'étiologie ne s'en trouve toujours pas expliquée. Les travaux consacrés à la mise en évidence d'un désordre immunitaire "systémique" dans la sclérose en plaques ont eu un résultat négatif : WRIGHT et collaborateurs (204).

Pour ce qui est du lupus érythémateux disséminé, on suppose l'existence d'une conjonction d'un terrain particulier et d'un facteur déclenchant, peut-être viral, responsable du déséquilibre immunologique, dont les manifestations cliniques et biologiques sont la conséquence ; les lésions neurologiques notamment semblent être, tout au moins pour la majorité d'entre elles, sous la dépendance de lésions vasculaires lesquelles sont probablement, comme les lésions rénales, liées à des complexes immuns.

En somme, s'il est permis d'imaginer qu'une anomalie immunitaire génétique ou acquise puisse constituer un terrain favorable au développement concomitant de ces deux maladies distinctes, mais dont l'origine auto-immune est probable, il serait hasardeux d'en conclure qu'il s'agit d'une véritable association auto-immune.

LUPUS ERYTHEMATEUX AIGU DISSEMINÉ
ET SYNDROME DE KLINEFELTER

Nous avons retrouvé dans la littérature cinq observations où un lupus érythémateux venait se greffer sur un syndrome de KLINEFELTER (XXX).

ORTIZ-NEU et LEROY (143) rapportent ainsi trois cas de cette association. Dans l'un de ces trois cas, le lupus érythémateux peut être rattaché à la prise de diphényl-hydantoïne. LANDWIRTH (112) décrit un cas analogue chez un jeune garçon de 13 ans ayant un syndrome de KLINEFELTER qui présente tout d'abord une anémie hémolytique à auto-anticorps pour laquelle il est splénectomisé puis développe un lupus érythémateux disséminé avec recherches de cellules LE et d'anticorps anti-nucléaires positives.

SAEED-UZ-ZAFER (166) pour sa part cite le cas fort intéressant et, à notre connaissance unique de la triple association chez un même malade d'un syndrome de KLINEFELTER, d'un lupus érythémateux disséminé et d'une porphyrie cutanée.

Ces différentes observations n'ont évidemment pas laissé sans indifférence certains auteurs pour lesquels l'association d'aberrations chromosomiques et de manifestations auto-immunitaires suggérait une relation entre ces deux phénomènes.

Ainsi ORTIZ-NEU (143) note-t-il la présence d'auto-anticorps chez des patients présentant des aberrations chromosomiques. La présence relativement fréquente d'anticorps anti-thyroïdiens est notée par WILLIAMS (199) chez les sujets atteints d'un syndrome de TURNER (X0), et chez les sujets atteints de Trisomie 21 par MELLON (130). SALMON (167) décrit le cas d'un TURNER qui développe une polyarthrite rhumatoïde et d'un KLINEFELTER atteint de sclérodermie.

ENGELBERTH (56) étudie plusieurs cas de syndrome de KLINEFELTER et conclut en disant que la présence d'auto-anticorps chez ces sujets est plus fréquente que dans la population témoin. FERGUSON-SMITH (60) dans une étude analogue réfute ce résultat. ORTIZ-NEU (143) avait recherché des anticorps anti-thyroïdes, anti-nucléaires et anti-érythrocytaires chez sept sujets porteurs d'aberrations chromosomiques (XXY, XXXY, XXXXY). Le résultat avait été négatif.

BURCH (23) a suggéré que le gonosome X avait un rôle déterminant dans l'expression de la maladie auto-immunitaire pour expliquer la prépondérance féminine dans certains désordres auto-immunitaires et, en particulier, dans le lupus érythémateux, l'hyperthyroïdisme et l'anémie pernicieuse. Les

recherches entreprises n'ont pas toujours été probantes, mais on peut spéculer à la lumière de ces cas d'une possible inter-relation entre la constitution chromosomique d'un individu et sa propension à développer des auto-anticorps qui peuvent avoir de temps à autre une expression clinique.

LUPUS ERYTHEMATEUX AIGU DISSEMINÉ
ET MALADIES NEOPLASIQUES

La coexistence de maladies néoplasiques et de lupus érythémateux disséminé est intéressante à relever pour deux raisons :

- Les maladies néoplasiques entraînent une série de réactions immunologiques de l'organisme porteur, réactions dont l'intensité et l'efficacité sont variables d'un cas à l'autre et qui peuvent être utilisées pour combattre ces maladies néoplasiques (immunothérapie)

- Chez l'animal où il existe une maladie lupique spontanée (souris N Z B), on constate de façon concomitante, chez les hybrides F_1 NBZ/NZW, la survenue de maladies lupiques très semblables à la maladie humaine et qui s'accompagnent avec une grande fréquence de tumeurs malignes à type de lymphomes.

Cependant la survenue chez un même malade d'une maladie néoplasique et d'un lupus érythémateux disséminé est relativement rare. DUBOIS (53) ne trouve que six fois sur 135 malades un cancer comme cause de la mort (5 cancers de l'estomac et 1 lymphome). Plusieurs auteurs ont rapporté des cas, isolés en général, de lupus érythémateux disséminé associé à des maladies malignes. Plus intéressantes sont les associations avec les maladies néoplasiques des cellules immuno-compétentes d'une part et avec les thymômes d'autre part, associations qui feront l'objet de chapitres particuliers dans le cadre de notre travail.

Dans les quelques observations associant un lupus érythémateux disséminé à un processus néoplasique, nous avons retrouvé deux cancers mammaires PHELIP et coll. (149) et VACHON (190) un mésothéliome pleural THIERS et coll. (186) et un séminome malin du testicule LANSBURY (113).

Plus intéressante est l'observation publiée par KAHN et coll. (103) en 1966, reprise par ROTMAN et coll. (162) en 1972 après que celui-ci en eut fait l'objet de sa thèse (163).

Cette observation concerne une malade de 34 ans, atteinte de lupus érythémateux disséminé, chez laquelle on met en évidence une volumineuse tumeur de l'ovaire, qui se révélera être un séminome. L'intervention est suivie d'une disparition totale des signes cliniques et biologiques de la maladie. La guérison de ces deux affections est contrôlée avec un recul de 7 ans.

Cette observation est à notre connaissance la seule de ce type existant dans la littérature mondiale et nous ne pouvons évidemment pas rejeter une coïncidence ni affirmer qu'il a existé une relation entre les deux affections qui ont atteint cette malade.

LUPUS ERYTHEMATEUX AIGU DISSEMINÉ

ET LIMPHOMES

Si la coexistence chez un même malade d'une leucémie myéloblastique aigüe et d'un lupus érythémateux disséminé n'a été rapportée, à notre connaissance, que deux fois dans la littérature mondiale par LEA (116) et par DEATON (47), il n'en est pas de même pour la fréquence de la survenue chez un même patient d'un lymphome et d'un lupus érythémateux disséminé. Plusieurs auteurs rapportent en effet de telles observations. L'on sait que dans la terminologie anglo-saxonne, le terme de lymphome englobe, à côté des leucémies lymphoïdes chroniques, toutes les tumeurs malignes du système lymphoïde au sens le plus large.

HENCH (90) sur une série de 1000 lymphomes décrit quatre lupus érythémateux disséminés associés. CAMARATA (25) rapporte trois observations de lupus érythémateux disséminé accompagné d'une maladie de HODGKIN, d'un réticulosarcome et d'un lymphosarcome. MILLER (135) décrit deux observations de lupus érythémateux disséminé accompagné d'une leucémie lymphoïde

chronique et d'une maladie de HODGKIN. SCHEUER-KARPIN (168) cite également deux cas de maladie de HODGKIN survenant chez des malades atteints de lupus érythémateux disséminé. HOWQUA (97) note quant à lui la présence de cellules LE chez des sujets atteints de lymphome et SELIGMANN (171) sur une série de 61 leucémies lymphoïdes chroniques et lymphosarcomes étudiés trouve des anticorps antinucléaires en immunofluorescence dans 21 % des cas.

DRUET et collaborateurs (52) cherchent à déterminer si les affections comportant un désordre auto-immunitaire et celles qui comportent un désordre fondamental de nature néoplasique des cellules immunologiquement compétentes coexistent plus fréquemment que ne le voudrait le hasard. Parmi les affections comportant une anomalie d'allure auto-immune, la polyarthrite rhumatoïde est celle que l'on observe le plus souvent et la leucose lymphoïde chronique est le plus fréquemment observée parmi les affections néoplasiques des cellules immunologiquement compétentes. C'est à l'occasion du report de sept observations associant ces deux affections que les auteurs concluent, avec quelques réserves cependant, que cette association n'est statistiquement pas le fait du hasard.

Si l'on étend notre étude à l'association d'une affection comportant un désordre auto-immunitaire avec un lymphome, le nombre d'observations recueillies dans la littérature croît sensiblement. HENCH (90) sur sa série de 1000 lymphomes, outre les quatre lupus érythémateux mentionnés plus haut, note cinq polyarthrites rhumatoïdes et deux périartérites noueuses. MILLER (134) décrit un cas de polyarthrite rhumatoïde et de leucose lymphoïde chronique, deux cas de polyarthrites rhumatoïdes et de réticulosarcome, un cas de dermatomyosite et de maladie de HODGKIN. DRUET et collaborateurs (52), outre leurs sept cas de polyarthrite rhumatoïde-leucose lymphoïde chronique, rapportent alors en plus un cas de polyarthrite rhumatoïde et lymphoréticulosarcome, deux cas

de polyarthrite rhumatoïde frustrée et hyperplasie lymphoïde à la limite de la malignité et sept cas de polyarthrite rhumatoïde typique avec gammapathie monoclonale bénigne.

Nous voyons donc que même s'il n'est pas certain que le développement d'un lupus érythémateux disséminé et le développement d'un lymphome soient en relation l'un avec l'autre il existe des faits cliniques en faveur de cette hypothèse. En effet, outre la coexistence lupus érythémateux et lymphome, l'on sait que la dermatomyosite et la sclérodermie peuvent accompagner des tumeurs malignes. De plus la polyarthrite rhumatoïde, la périartérite noueuse, le syndrome de SJOGREN (183), la dermatomyosite ou la sclérodermie peuvent coexister avec une leucémie lymphoïde chronique, un lymphosarcome ou une maladie de HODGKIN. Dans la totalité des cas, si l'on excepte les observations de LEA (116) et de DEATON (47), la perturbation auto-immune est associée à une affection lymphoproliférative.

Mais ces deux types d'affections sont-ils plus ou moins sous la dépendance d'une même cause ? Nous en resterons au stade des hypothèses et des différents mécanismes proposés jusqu'à présent :

- Le mécanisme immunologique défendu par FUDENBERG (64) qui remarque la relative fréquence de l'association : lymphomes-déficits immunologiques-maladies auto-immunes. Le déficit immunologique pourrait favoriser la mutation d'un clone de cellules lymphoïdes qui normalement devrait être éliminé. Cette prolifération pourrait aboutir soit au développement d'un clone malin, soit au développement de deux ou plusieurs types de clones anormaux malins et/ou bénins.

Les observations d'affections d'allure néoplasique ou dysimmunitaire chez les sujets porteurs de mosaïque chromosomique serait un argument en sa faveur. Notons à ce sujet l'observation de MAC SWEEN (121) concernant un malade présentant un syndrome de KLINEFELTER et porteur d'une polyarthrite rhumatoïde et d'un réticulosarcome. D'autre part, les souris N.Z.B. développent volontiers une affection auto-immune complexe proche du lupus érythémateux et des lymphomes malins.

- le mécanisme viral est authentifié par la découverte de virus identifiés (de RAUSSCHER, de GROSS, de FRIEND) leucémogènes chez la souris. De plus, pour la souche N.Z.B., MELLORS (131) a montré qu'un virus pourrait être responsable de la maladie auto-immune et que l'injection d'extract acellulaire d'organes lymphoïdes de souris N.Z.B. à d'autres souris provoquait chez celles-ci les mêmes manifestations auto-immunes et peut être aussi de lymphomes. En outre la maladie des loutres aléoutiennes, d'étiologie virale, ressemble à quelques affections auto-immunes de l'homme chez certains des animaux atteints.

On peut donc chez l'homme supposer l'intervention d'un virus donnant selon les cas, et peut être suivant le "terrain" immunologique, soit l'hémopathie maligne, soit les manifestations auto-immunes, voire les deux associées.

L'origine mixte enfin où un déficit immunologique primitif permettrait une infestation plus aisée par un ou plusieurs virus. La multiplicité des virus expliquerait alors que l'association entre les hémopathies malignes et les affections auto-immunes même si elle semble significativement plus fréquente que ne le voudrait le simple hasard, reste finalement rare.

Nous ne pouvons donc formellement conclure que la survenue chez le même malade d'un lupus érythémateux et d'un lymphome est une véritable association, mais il est néanmoins tentant de spéculer sur les liens qui unissent ces deux affections.

LUPUS ERYTHEMATEUX AIGU DISSEMINÉ

ET THYMUS

Nous avons retrouvé dans la littérature mondiale quelques observations associant un thymôme à un lupus érythémateux disséminé.

GOOD et collaborateurs (81), cités par FITCHELIUS (61) rapportent ainsi 4 associations lupus érythémateux disséminé -thymôme dont une seule a été publiée par WOLF et collaborateurs (201). Cette observation que rapporte WOLF (201) concerne un homme de 43 ans porteur d'un lupus érythémateux disséminé d'évolution fatale et dont l'autopsie révéla un thymôme bénin de type lympho-épithélial. De plus sur les 47 membres de la famille de ce malade, 47 étaient porteurs de collagénoses diverses : lupus érythémateux disséminé, arthrite rhumatoïde, purpura thrombopénique... et d'autres anomalies

immunologiques : agammaglobulinémie, hypergammaglobulinémie...

LARSSON (115), BIRCH (13), MAKELA (123), LINKE (119), GIRONI (77), COSTERHUIS (42), DELMAS-MARSALET et collaborateurs (49), SINCH (176), FAURES (58) et TAKIGAWA (182) rapportent également chacun pour leur part des observations analogues, associant un lupus érythémateux disséminé et un thymôme. Certains auteurs rapportent l'association d'un thymôme avec le phénomène L.E. Ces observations sont rapportés par FUNHOUSER (66), JASHMAN (99), HESS (91), HOUGH et BARVES (110).

Le thymôme représente l'essentiel de la pathologie thymique de l'adulte. La fréquence absolue dans une population hétérogène du thymôme est évaluée à environ 0,5 o/oo, celle du lupus érythémateux disséminé à 0,04 o/oo. Les chances d'associations sont donc théoriquement infimes.

Dans les observations Thymôme - Lupus Erythémateux Disséminé, 7 thymômes furent diagnostiqués anatomiquement. Il s'agissait de thymôme encapsulé bénin, de type lympho-épithélial dans 5 cas et à prédominance épithéliale dans 2 cas. 3 cas furent étiquetés thymôme sur la seule vue d'une hypertrophie radiologique.

En outre la constatation du phénomène L E sans qu'il existe de signes cliniques ou anatomiques évidents de lupus érythémateux disséminé, qui a été rapportée cinq fois concernait un thymôme à prédominance épithéliale, un de type réticulo-épithélial, et trois de type lympho-épithélial.

Du point de vue clinique, la seule particularité que l'on puisse retenir est la fréquence d'un syndrome myasthénique ou d'une myasthénie grave diagnostiqués à l'électromyographie. La prédominance clinique des atteintes articulaires, la quasi constance d'une dysprotéinémie avec accélération

de la VS et hypergammaglobulinémie et les désordres immunologiques (cellules L.E et anticorps antinucléaires) rejoignent les résultats retrouvés par DUBOIS (53) dans son étude statistique.

Certains faits suggèrent par ailleurs qu'il peut exister une relation entre le thymus et le lupus érythémateux disséminé.

ARLACON-SEGOVIA et collaborateurs (1) rapportent les observations de deux femmes porteuses d'une myasthénie grave. La thymectomie mit en évidence dans chacun des cas un thymus hyperplasique et fut suivie 6 et 3 ans après d'un lupus érythémateux disséminé.

Cette évolution chronologique : myasthénie grave - thymectomie à visée thérapeutique - apparition d'un lupus érythémateux disséminé se retrouvent également dans les observations de GALBRAITH et SUMMERSKILL (72), de HESS (91), de STREJCEK (181) et de SHELDON (173).

Les études anatomiques du thymus au cours du lupus érythémateux disséminé de différents auteurs et que FAURES a colligées (58) concordent : atrophie corticale, agrégats de cellules épithéliales, présence de corpuscules de HASSAL normaux et surtout, richesse en plasmocytes et présence de centres germinatifs. Ces derniers éléments ne sont jamais présents dans le thymus normal et sont les témoins de réactions immunitaires.

Cependant, ces anomalies ne sont pas spécifiques du lupus érythémateux disséminé et sont comparables à celles observées au cours d'autres maladies auto-immunes.

De plus, il est noté de façon quasi constante l'absence de centres germinatifs actifs et l'existence d'une involution thymique plus marquée dans les cas où les malades ont reçu de façon prolongée une corticothérapie. Ceci est à rapprocher du rôle thymolytique connu des corticoïdes.

D'autre part, l'association de la myasthénie grave à d'autres maladies auto-immunes, et en particulier au lupus érythémateux disséminé, est en faveur d'un ou plusieurs troubles communs du système immunologique. On note en effet un parallélisme entre la myasthénie et le lupus érythémateux disséminé :

- prépondérance féminine
- sujet jeune
- évolution par poussées
- caractère familial
- richesse en anticorps

L'incidence de la myasthénie grave dans une population hétérogène serait de 0,05 o/oo selon FAURES (58) et celle du lupus érythémateux disséminé de 0,04 o/oo selon SIEGEL et collaborateurs (175). L'incidence de leur association est donc très réduite, mais l'on observe certains faits :

- Les manifestations musculaires au cours du lupus érythémateux disséminé sont fréquentes (myalgies, myosites, myopathies...), 48,2 % pour DUBOIS (53) et la myasthénie représente un aspect très particulier de ces atteintes, aspect ébauché déjà dans la forme décrite par GOUGEROT (83) sous le nom de lupus myasthénique.

- D'autre part la recherche systématique d'anticorps antinucléaires dans le sérum des myasthéniques est positive dans 20 % à 50 % des cas selon les auteurs. PASSOVANT (146), CANNAT et SELIGNAN (29).

Dans la littérature, nous avons relevé 25 cas d'association myasthénie grave et lupus érythémateux disséminé : DOWHES et coll. (51), KISSEL et coll. (109), MEYER ZUM BUSCHENFELDE et coll. (132), COSTERHUIS et DE HAAS (42), PERLO et coll. (148), WOLF et BARROWS (202) et SHELDON (173).

Sur ces 25 malades, 22 sont de sexe féminin. La myasthénie précède l'apparition du lupus érythémateux disséminé dans 16 cas, s'installe au cours de l'évolution du lupus érythémateux disséminé dans 5 cas et dans 4 cas, la date d'apparition n'en est pas précisée.

Les modifications histologiques observées au niveau du thymus sont superposables dans les deux maladies. Une plus complète atrophie corticale, une plus forte accumulation de lymphocytes, une plus grande anarchie architecturale et surtout la présence plus fréquente de plasmocytes caractériseraient le lupus érythémateux disséminé. GOLDSTEIN et MAC KAY (80).

Le fait que des anticorps antimuscles soient retrouvés dans un pourcentage élevé de cas au cours de la myasthénie grave et que cette maladie puisse s'associer à d'autres maladies auto-immunes et en particulier au lupus érythémateux disséminé, ont conduit à l'intégrer dans le cadre des maladies auto-immunes. La myasthénie grave étant la maladie où la pathologie thymique est la plus suspecte, la constatation au niveau du thymus d'anomalies histologiques superposables à celles observées au cours des maladies auto-immunes tend à faire jouer au thymus

dont on connaît le rôle fondamental dans l'élaboration et l'information des cellules immunitaires, un rôle pathogénique dans l'étiologie de ces maladies.

Nous concluerons ce chapitre en rappelant qu'histologiquement les anomalies thymiques observées au cours du lupus érythémateux disséminé et de la myasthénie sont comparables. Ces anomalies ne sont pas spécifiques du lupus érythémateux car elles sont retrouvées au cours d'autres maladies réputées auto-immunes et au cours de la maladie auto-immune de la souris N Z B/B L modèle expérimental du lupus érythémateux disséminé.

LUPUS ERYTHEMATEUX AIGU DISSEMINÉ
ET PORPHYRIE CUTANÉE TARDIVE

Nous étudierons au cours de ce chapitre les quelques observations qui regroupent un lupus érythémateux aigu disséminé et une porphyrie cutanée tardive. Ces observations sont au nombre de dix.

VICKERS et SNEDDON (192) rapportent le cas d'une femme de 37 ans ayant présenté dans ses antécédents les signes suivants : pneumonie, péricardite et arthralgies avec albuminurie et leucopénie. Le diagnostic alors évoqué est celui de polyarthrite chronique évolutive. Apparaît ensuite un syndrome de RAYNAUD et la conjonction de ces signes cliniques et des signes biologiques, VS accélérée, augmentation des gammaglobulines, positivité de la recherche des cellules L.E. font en sorte que le diagnostic alors retenu est celui de Lupus Erythémateux Aigu Disséminé.

Cinq ans après, l'examen révèle un hirsutisme, une hyperpigmentation et des cicatrices sur le dos des mains. Ces cicatrices sont rattachées à des bulles dont le début remonterait à plusieurs années. Il existe également une fragilité cutanée et une photosensibilité. La conjonction de ces signes cliniques évoque aux auteurs la possibilité d'une porphyrie cutanée tardive apparue postérieurement au lupus érythémateux disséminé. Les examens biologiques pratiqués dans ce sens montrent l'absence de porphobilinogène et une élévation des porphyrines fécales et urinaires. La fonction hépatique est en outre altérée avec augmentation des phosphatases alcalines et rétention de la B.S.P.

L'observation de HARRIS (87) concerne une malade âgée de 38 ans qui présente un hirsutisme de la face et des bras, une hyperpigmentation de la face, du cou et des bras et une fragilité cutanée. Les dosages biologiques révèlent une élévation des uroporphyrines urinaires et l'absence de porphobilinogène. La conjonction de ces signes avec l'émission d'urines rouges après exposition au soleil conduit au diagnostic de porphyrie cutanée tardive en faveur duquel on note en outre une perturbation des tests hépatiques et une stéatose hépatique.

Sept mois après le début de la porphyrie apparaissent des douleurs articulaires avec tuméfaction des genoux et des poignets. Sur le plan biologique, on note une élévation des gamma globulines. Des signes rénaux font pratiquer une ponction-biopsie du rein qui montre l'existence d'une glomérulo-néphrite. La recherche de cellules L.E. s'avère par ailleurs positive. Le diagnostic retenu est celui de Lupus Erythémateux Aigu Disséminé sans signe cutané. Il est à noter en outre qu'aucun facteur médicamenteux n'a précédé l'apparition des deux affections.

GORDON (82) publie pour sa part le cas d'une malade âgée de 38 ans chez laquelle survient une éruption érythémato-squameuse du visage, en aile de papillon. Les antécédents de cette malade révèlent deux pleurésies dont l'étiologie n'a jamais été précisée. Les lésions érythémato-squameuses diffusent par la suite au décolleté et aux bras et des arthralgies font leur apparition.

La biologie montre une élévation de la vitesse de sédimentation et la recherche de cellules L.E. s'avère positive. Le diagnostic de lupus érythémateux aigu disséminé soupçonné se voit confirmé par l'histologie. La malade est mise alors à un traitement corticoïde qu'elle abandonne précocément.

Trois ans plus tard l'examen dermatologique montre une hyperpigmentation du visage avec hypertrichose périorbitaire, la présence de bulles sur le dos des mains et de macules atrophiques sur les avant-bras, les épaules et le visage.

Les examens biologiques alors pratiqués montrent un taux de porphyrines fécales normal et une augmentation des uroporphyrines et des coproporphyrines urinaires.

Le diagnostic de porphyrie cutanée tardive est posé d'autant qu'il existe un éthylisme avoué, une hépatomégalie, une stéatose et une sidérose hépatiques avec perturbation des tests.

DUPERRAT (54) rapporte l'observation d'une femme de 34 ans avec des antécédents chargés : une tuberculose rénale a nécessité une néphrectomie gauche, une anémie hémolytique a conduit à une splénectomie et une salpingectomie bilatérale a été effectuée. Il existe en outre chez cette malade un éthylisme net.

Des lésions cutanées de la face, du cou puis du cuir chevelu apparaissent et le diagnostic de lupus érythémateux aigu disséminé est affirmé un an après lors de la découverte d'anticorps antinucléaires et de cellules L.E.

Par la suite apparaissent une fragilité cutanée, des bulles et une hyperpigmentation des régions malaires. L'uroporphyrinurie que l'on découvre alors est bien en faveur du diagnostic de porphyrie cutanée tardive posé chez cette malade qui présentait en outre deux facteurs favorisants : l'anémie hémolytique ancienne et l'alcoolisme.

CRAM (43) enfin rapporte six observations où sont associés le lupus érythémateux aigu disséminé et la porphyrie cutanée tardive. Ces six observations concernent quatre femmes et deux hommes, âgés de 36 à 59 ans.

La première observation est celle d'un homme âgé de 59 ans qui développe un lupus érythémateux disséminé avec signes cutanés et viscéraux, syndrome de RAYNAUD et recherche d'anticorps antinucléaires positive. La porphyrie cutanée tardive apparaît huit ans après le début du lupus avec signes dermatologiques et augmentation des uroporphyrines urinaires. Il existe une stéatose hépatique ainsi qu'un éthylisme.

Le deuxième cas est celui d'une femme de 46 ans qui développe un lupus érythémateux disséminé avec signes généraux, articulaires et biologiques. La porphyrie cutanée tardive apparaît peu après et serait provoquée par l'absorption d'œstrogènes.

La troisième observation est celle d'un homme de 46 ans qui développe une porphyrie cutanée tardive trois ans avant son lupus érythémateux disséminé. Il s'agit d'un terrain alcoolique avec stéatose et sidérose hépatiques et tests hépatiques perturbés. Le diagnostic de porphyrie est évoqué devant une fragilité cutanée avec bulles et augmentation des uroporphyrines urinaires. Ce n'est que postérieurement que le lupus apparaît avec signes cutanés et articulaires, leucopénie et présence d'anticorps antinucléaires.

De même dans la quatrième observation, celle d'une femme de 36 ans, la porphyrie cutanée tardive avec bulles, hyperpigmentation, hirsutisme et augmentation des uroporphyrines urinaires, apparaît trois ans avant le lupus érythémateux disséminé se manifestant par des signes généraux et articulaires, une leucopénie et une anémie et la présence d'anticorps antinucléaires. A noter la prise de contraceptifs oraux.

L'observation suivante, celle d'une femme de 46 ans, relate l'apparition d'un lupus érythémateux disséminé avec signes articulaires et cutanés, leucopénie, présence de cellules L.E. et d'anticorps antinucléaires, suivie quatre ans plus tard, sur un terrain alcoolique, d'une porphyrie cutanée tardive avec hyperpigmentation, hirsutisme, hépatomégalie, tests hépatiques perturbés et augmentation des porphyrines urinaires.

La dernière observation est celle d'une femme de 52 ans qui présente une porphyrie cutanée tardive sur un terrain alcoolique avec tests hépatiques perturbés, hyperpigmentation, hirsutisme et uroporphyrines augmentées. Six ans plus tard se déclare un lupus érythémateux disséminé avec signes généraux et viscéraux, leucopénie et anémie et anticorps antinucléaires.

COMMENTAIRES

Au total nous avons donc relevé dans la littérature dix cas d'association lupus érythémateux aigu disséminé - porphyrie cutanée tardive. Huit femmes étaient concernées et les âges se situaient entre 34 ans et 59 ans. Dans quatre cas la porphyrie précédait l'apparition du lupus érythémateux de sept mois à six ans et dans cinq cas le lupus érythémateux précédait la porphyrie de quelques mois à huit ans.

Bien que l'étiopathogénie de ces deux affections ne soit pas totalement élucidée, la plupart des auteurs admettent l'existence d'un facteur génétique. Dans ces deux maladies, la tare peut rester latente ou être révélée par des facteurs dits "déclenchants" dont certains sont communs aux deux affections.

Il est bien admis ainsi que la prise orale d'œstroprogestatifs peut aggraver voire provoquer un lupus érythémateux comme l'ont montré CHAPEL (33) et KAY (108). Il est également admis que ces drogues peuvent provoquer, par un mécanisme non encore élucidé, une porphyrie cutanée tardive. Le problème de l'action des antimalariques sur le métabolisme des porphyrines est très controversé et de toute façon ne se pose pas dans les observations que nous rapportons puisqu'aucun lupus érythémateux ne semble avoir été traité par les antipaludéens de synthèse.

Pour ce qui est de la photosensibilité dans ces deux affections, il est reconnu et admis que l'on peut lui faire jouer un certain rôle. Mais cette photosensibilité ne se rencontre pas dans tous les cas et certaines porphyries cutanées tardives ont été aggravées par le froid et des bulles peuvent même apparaître au cours de la nuit. Si le mécanisme d'action

de la lumière reste encore hypothétique dans le cas du lupus érythémateux, on sait que dans les porphyries cutanées la photosensibilité est liée à la présence de pigments, d'uroporphyrines surtout, dans la peau. Un "médiateur" de nature encore inconnue serait nécessaire à l'apparition des lésions cutanées.

CRAM (43) suggère que dans son troisième cas la saignée itérative comme traitement de la porphyrie cutanée pourrait être un facteur déclenchant du lupus érythémateux.

Les quelques cas où le lupus érythémateux est précédé par la porphyrie infirment l'hypothèse de VICKERS (192) selon laquelle la porphyrie serait secondaire à une hépatite lupique. Le nombre de cas rapportés où coexistent ces deux affections est en faveur d'une relation causale commune, d'un même mécanisme pathogénique et semble exclure l'effet du hasard et la coïncidence fortuite. La question reste posée toutefois de savoir quel est ce même mécanisme pathogénique.

Une des hypothèses de HARRIS (87) semble pouvoir être retenue : les deux maladies seraient initialement latentes et seraient révélées par des facteurs variés dont la fatigue, l'exposition à la lumière solaire, l'alcoolisme et divers facteurs médicamenteux. Le lupus érythémateux est un facteur révélateur de la porphyrie hépatique génétiquement déterminée et inversement, la porphyrie est un facteur déclenchant la réponse immunologique anormale.

L'étude des lésions cutanées en microscopie électronique montre en outre une intrication des deux affections, ce qui laisse supposer un facteur étiologique commun
TAULEIGNE (184) - FAYOLLE (59).

A la lecture de différentes publications retrouvées dans la littérature mondiale, il serait tentant de suggérer que la porphyrie cutanée tardive pourrait être l'expression d'un phénomène d'auto-immunité. Plusieurs observations mentionnent en effet la coexistence chez un même patient d'une porphyrie cutanée tardive et d'une affection dont la pathogénie auto-immune est prouvée ou soupçonnée. GADJOS (67) et CHRISTENSEN (37) rapportent ainsi trois cas de porphyrie cutanée tardive associée à une anémie auto-immune hémolytique. STEINER (178) cite le cas d'un malade qui présentait une porphyrie cutanée tardive, une sclérodermie, une leucopénie et une anémie hémolytique. TAYLOR (185) décrit l'observation d'un malade atteint de porphyrie cutanée et de sclérodermie. BARIETY (4) rapporte un cas de porphyrie cutanée tardive et de thymôme pseudo-séminomateux chez le même malade. CRAM (43) étudie pour sa part une famille où un homme présente un lupus érythémateux disséminé et sa soeur une porphyrie cutanée tardive.

Toutes ces observations ont évidemment conduit quelques auteurs dont THIO (187) à rechercher chez des patients atteints uniquement de porphyrie cutanée tardive la présence d'auto-anticorps et d'autres manifestations sérologiques anormales. Ils ne peuvent cependant trouver quelque fait biologique patent tendant à montrer que cette maladie est une maladie auto-immunitaire.

Il reste néanmoins troublant de constater que la porphyrie cutanée tardive se trouve associée à des maladies auto-immunitaires avec une fréquence qui permet d'exclure le pur hasard. Dans le cadre de l'association lupus érythémateux aigu disséminé - porphyrie cutanée tardive, dix observations sont rapportées dans la littérature à notre connaissance. La frontière assez artificielle entre le lupus chronique et le lupus disséminé permet d'étendre prudemment le nombre d'associations lupus-porphyrine cutanée tardive à dix huit cas publiés

139

réunis dans la thèse de TAULEIGNE (184) dans l'article de CRAM (43) et dans la communication de SAEED-UZ-ZAFER (166) dont nous avons parlé plus haut. Au total nous avons personnellement colligés vingt cinq observations où la porphyrie cutanée tardive est associée à un processus pathologique auto-immun.

Nous pouvons donc conclure ce chapitre sur une phrase au mode interrogatif : l'association lupus érythémateux disséminé - porphyrie cutanée tardive serait-elle une association auto-immune ?

LUPUS ERYTHEMATEUX AIGU DISSEMINÉ

ET

PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE

LES DIVERSES OBSERVATIONS

=====

L'observation que nous avons rapportée au début de ce travail n'est pas la première publiée dans la littérature mondiale qui associe un lupus érythémateux aigu disséminé à une porphyrie aiguë intermittente. Si l'on exclut en effet les observations rapportées par HOFMANN (94) et RANDAK (153) publiées en 1925 et dans lesquelles aucun renseignement n'est fourni quant à la nature de la porphyrie, il n'existe à notre connaissance que quatre observations dans la littérature mondiale analogue à la notre. Nous nous proposons au cours de cette partie de notre travail de rapporter dans un premier temps ces différentes observations puis, dans un deuxième temps de voir les conclusions que nous pouvons en tirer.

L'OBSERVATION DE WOLFRAM (203)

Il s'agit d'une femme âgée de 30 ans qui présente après une exposition prolongée au soleil un érythème de la face en aile de papillon et un oedème. Des lésions hyperkératosiques apparaissent par la suite et d'une manière diffuse sur le thorax et sur le dos. L'état général de la malade est

altéré. Elle se plaint d'asthénie et on note un amaigrissement. La malade est hyperthermique et souffre par ailleurs de lombalgies.

Devant ce faisceau de signes cliniques et malgré les résultats négatifs des examens sérologiques effectués, le diagnostic clinique retenu est celui de lupus érythémateux disséminé.

Quatre mois plus tard, la malade présente un tableau abdominal avec douleurs violentes, majeures dans l'hypochondre droit, troubles du transit avec arrêt des matières. L'examen clinique objectif est absolument négatif. Des divers examens biologiques pratiqués alors, il faut retenir la présence de porphyrines dans les urines. La nature de cette porphyrinurie n'est pas précisée et le dosage des porphyrines fécales n'a pas été effectué. Le diagnostic de l'auteur est celui de Porphyrie Aigüe Intermittente et il semble que l'on puisse le retenir. A noter par ailleurs qu'il ne semble pas y avoir existé de facteur déclenchant.

En somme, tableau associant chez une malade de 30 ans un lupus érythémateux aigü disséminé et une porphyrie aigüe intermittente ayant débuté par des manifestations cutanées et générales.

L'OBSERVATION DE MARSDEN (126)

Il s'agit également d'une femme. Elle est âgée de 57 ans et présente un lupus érythémateux aigü disséminé cliniquement et biologiquement affirmé. Il existe des signes généraux avec hyperthermie, asthénie, amaigrissement ; des signes cutanés au niveau de la face, du cou et à un membre supérieur ;

des signes pulmonaires avec épanchements pleuraux. Le syndrome biologique est également bien marqué avec une vitesse de sédimentation élevée et la présence de cellules L.E.

Le diagnostic de lupus érythémateux aigu disséminé étant ainsi affirmé, la malade reçoit des antipaludéens de synthèse (CHLOROQUINE) à la dose de 500 mg par jour.

Deux jours après le début de ce traitement, la patiente présente un tableau abdominal avec douleurs importantes, mais sans signe objectif à l'examen clinique ; on note également l'émission d'urines colorées qui se révéleront être fluorescentes en lumière ultra-violette.

Le dosage des porphyrines est pratiqué en dehors de cet épisode aigu et montre une élévation des porphyrines fécales et urinaires. Le diagnostic de porphyrie aiguë intermittente est alors retenu.

Il s'agit donc d'une malade de 57 ans présentant un lupus érythémateux aigu disséminé et une porphyrie aiguë intermittente et chez qui la prise d'antipaludéens de synthèse a probablement influencé l'apparition de la porphyrie aiguë.

L'OBSERVATION DE PASSARON (145)

Cette observation concerne une fillette de 13 ans qui présente une forme fruste de la maladie de FRIEDREICH. A l'âge de onze ans et demi, cette enfant présente une altération de l'état général avec asthénie et amaigrissement, des douleurs rhumatismales et des lésions érythémateuses des membres supérieurs. Le diagnostic retenu est celui de lupus érythémateux aigu disséminé malgré l'absence de signes biologiques patents.

Une sérologie syphilitique positive fait instituer en même temps que le traitement antipaludéen (NIVAQUINE) une thérapeutique à base de bismuth et pénicilline. Il s'ensuit un violent tableau abdominal associant d'intenses douleurs coliques, des vomissements, un arrêt total du transit. Les signes d'examen sont en revanche très pauvres et le diagnostic hésite entre une colique hépatique, une pancréatite aiguë et un pithiatisme. La radiographie de l'abdomen sans préparation est normale et l'émission d'urines sombres fait porter à tort le diagnostic de néphrite lupique. Quelques jours après débute des paresthésies au membres inférieurs qui se transforment en quadriparésie sensitivo-motrice et atteinte des cordes vocales. Un syndrome de LANDRY est alors évoqué. Ce ne sera que deux mois plus tard, à l'occasion d'un épisode aigu associant fièvre, vomissements et douleurs abdominales que la découverte d'une quantité importante de porphobilinogène dans les urines conduira au diagnostic de porphyrie aiguë intermittente.

En somme, malade de 13 ans atteinte d'une forme frustrée de la maladie de FRIEDREICH qui développe un lupus érythémateux aigu disséminé puis une porphyrie aiguë intermittente, l'apparition de celle-ci semblant être assujettie à une prise médicamenteuse.

L'OBSERVATION DE HARRIS (87)

HARRIS rapporte avec le cas d'association lupus érythémateux disséminé - porphyrie cutanée tardive que nous avons cité plus haut, l'observation d'une femme de 31 ans qui souffrait d'arthralgies, de myalgies et chez qui des lésions érythémateuses diffuses avaient fait leur apparition. Il note également la présence de zones lichenifiées au niveau de l'abdomen et derrière les oreilles.

La vitesse de sédimentation élevée et la présence de cellules L.E. conduisent à faire le diagnostic de lupus érythémateux disséminé.

Un an après le début du lupus, et à deux reprises, l'absorption d'éthyl-méthyl-butyl barbiturate de sodium (NEMBUTAL) déclenche chez cette malade de violentes crises abdominales qui sont rattachées à une porphyrie aigüe intermittente par la découverte, au cours d'un accès, d'un taux élevé de précurseur et d'uroporphyrines.

Il s'agit donc d'une malade de 31 ans qui développe un lupus érythémateux aigü disséminé puis une porphyrie aigüe intermittente déclenchée par l'absorption d'un barbiturique.

NOTRE OBSERVATION

Sera rappelée pour mémoire et très brièvement. Il s'agit d'une jeune fille atteinte depuis l'âge de 16 ans d'un lupus érythémateux aigü disséminé dans sa forme cutanéopéricardo-polyarthritique et biologiquement typique.

A l'âge de 22 ans, soit six ans après le début du lupus, cette malade présente un syndrome douloureux abdominal pseudo-chirurgical associé à une aréflexie ostéo-tendineuse sans trouble sensitivo-moteur. L'émission d'urines rouges porto et les dosages biologiques effectués conduisent au diagnostic de porphyrie aigüe intermittente.

POINTS COMMUNS ET DIVERGENTS

DE CES OBSERVATIONS

Ces cinq observations concernent toutes des femmes dont l'âge varie entre 13 ans PASSERON (145) et 57 ans MARSDEN (126).

Le lupus érythémateux aigu disséminé précède dans tous les cas l'expression clinique de la porphyrie aiguë intermittente. Celle-ci est en effet toujours reconnue une fois le diagnostic de lupus érythémateux établi et sa thérapeutique instituée.

Il n'est cependant pas toujours possible de chiffrer avec précision le délai séparant le début des manifestations cliniques de ces deux affections. Ainsi dans l'observation de MARSDEN (126), la porphyrie aiguë intermittente s'est déclarée deux jours après l'administration d'un antipaludéen de synthèse, dans l'observation de WOLFRAM (203) le délai est de quatre mois après l'absorption d'un barbiturique. Dans notre observation,

ce n'est que six ans après que le diagnostic de lupus érythémateux aigu disséminé eut été porté, que la porphyrie aiguë intermittente a fait son apparition par un tableau abdominal et neurologique typique.

Il semble dans l'observation de PASSARON (145) comme dans celle de MARSDEN (126) que la porphyrie aiguë intermittente se soit déclarée à l'occasion de l'administration de NIVAQUINE puis de bismuth et pénicilline, mais sans que le diagnostic précis ait été porté avant le délai de huit mois.

Le facteur déclenchant de la porphyrie aiguë semble donc être un facteur médicamenteux dans trois cas sur cinq. Il s'agit une fois de barbiturique HARRIS (87) et deux fois d'antipaludéens de synthèse MARSDEN (126) et PASSARON (145) avec de plus dans ce dernier cas administration de bismuth et de pénicilline.

C'est d'ailleurs dans ces deux observations où la porphyrie aiguë intermittente est apparemment consécutive à la prise d'antipaludéens que le délai d'apparition de la porphyrie semble le plus court.

Dans les deux autres observations, celle de WOLFRAM (203) et celle que nous rapportons, le facteur déclenchant de la crise de porphyrie n'est pas retrouvé.

En somme, de ces cinq observations qui rapportent chez un même malade la coexistence d'un lupus érythémateux aigu disséminé et d'une porphyrie aiguë intermittente, on peut retenir :

- que tous ces malades sont de sexe féminin.
- que toutes ces malades étaient pubères : la plus jeune malade était réglée depuis l'âge de dix ans et demi : PASSARON (145).

- que dans tous les cas le lupus érythémateux disséminé a précédé la porphyrie aigüe intermittente.

- que le délai séparant le début des deux affections est variable, la première crise de porphyrie étant dans trois cas sur cinq probablement déclenchée par une prise médicamenteuse sans que l'on puisse totalement, par manque d'information, éliminer un tel facteur déclenchant dans le cas de WOLFRAM (203) et dans notre observation.

PORPHYRINURIES ET LUPUS ERYTHEMATEUX

=====

De nombreux auteurs se sont penchés sur l'étude des porphyrinuries au cours de dermatoses diverses, dont le lupus érythémateux en particulier.

Ainsi BRUNSTING et coll. (21) étudièrent les urines de sept malades atteints de lupus érythémateux. Un seul de ces sujets présentait une excrétion accrue de Coproporphyrine et encore, cette coproporphyrinurie n'était-elle que transitoire et apparemment secondaire à l'administration de sels d'or. De plus une coproporphyrinurie est découverte par ces mêmes auteurs dans divers dermatoses (pellagre, psoriasis), dans diverses infections et dans les délabrements cutanés importants (brûlés). Selon ces auteurs, la fièvre pourrait d'ailleurs à elle seule entraîner une élévation du taux des coproporphyrines urinaires.

ZELIGMAN (205) étudie également le métabolisme des porphyrines chez des consultants de dermatologie et chez des sujets témoins.

Les sujets en bonne santé présente des taux de coproporphyrinurie variables d'un jour sur l'autre mais qui restent dans les limites physiologiques. En revanche huit sujets atteints de lupus érythémateux chronique sur un échantillon de trente-quatre et quatre malades atteints de lupus érythémateux aigu disséminé sur quatre, présentent une coproporphyrinurie élevée.

KANSKI (106) ne trouve quant à lui, dans une étude analogue, aucune différence statistiquement significative entre le taux de porphyrines urinaires de sujets atteints de lupus érythémateux et de sujets témoins.

MONEM EL MOFTY (138) ne retrouve sur dix-huit malades atteints de lupus érythémateux chronique aucune anomalie du taux des porphyrines urinaires, mais note une coproporphyrinurie élevée dans deux cas de lupus érythémateux aigu disséminé sur quatre cas étudiés.

Enfin POPOFF et coll. (150) retrouve sur 49 lupus érythémateux chroniques une élévation des porphyrines urinaires dans 22 % des cas, mais la nature de ces porphyrines n'est pas précisée.

On peut retenir de ces différentes publications que les cas de lupus présentant un trouble du métabolisme des porphyrines sont finalement rares et, dans les cas où ce trouble existe, il ne se manifeste essentiellement que par une coproporphyrinurie élevée, comparable aux coproporphyrinuries secondaires que l'on découvre au cours de nombreuses maladies (hépatiques, infectieuses, hématologiques, pulmonaires et dermatologiques).

Néanmoins, force nous est de constater que dans ces diverses publications, huit cas de lupus érythémateux aigu disséminé sont étudiés et que six de ces huit cas présentent une augmentation du taux des coproporphyrines urinaires.

COMMENTAIRES

=====

Reste maintenant à répondre à la question que nous posons au début de ce travail : la coexistence chez un même malade d'un lupus érythémateux aigu disséminé et d'une porphyrie aiguë intermittente relève-t-elle d'une coïncidence fortuite ou d'une véritable association ?

Pour LINDEN (118) la survenue d'un lupus érythémateux et d'une porphyrie hépatique chez un même malade est purement fortuite. Cependant bien que les cas soient rares, ils restent encore trop nombreux pour que l'on puisse parler de coïncidence.

Pour VICKERS et SNEDDON (192) la porphyrie serait secondaire à une atteinte hépatique d'origine lupique. Cependant lorsque l'on pratique une ponction biopsie du foie chez de tels malades, elle peut ne montrer aucune anomalie.

HARRIS (87) envisage pour sa part que le lupus érythémateux serait un facteur révélateur de la porphyrie hépatique génétiquement déterminée et inversement que la

porphyrie serait un facteur déclenchant la réponse immunologique anormale.

Mais ces différents auteurs s'intéressent à la coexistence lupus érythémateux (chronique ou aiguë) - porphyrie hépatique (variegata, aiguë ou cutanée tardive) Et dans ces différents cas que THIVOLET reprend dans la thèse qu'il a inspirée à TAULEIGNE (184) il arrive que la porphyrie hépatique précède le lupus érythémateux.

Nous avons volontairement limité notre étude aux seuls cas de coexistence lupus érythémateux aigu disséminé - porphyrie aiguë intermittente et pour essayer de dégager les mécanismes d'une éventuelle association, nous avons dans les chapitres précédents étudié les affections décrites avec la porphyrie aiguë intermittente d'une part et avec le lupus érythémateux aigu disséminé d'autre part.

Avec la porphyrie aiguë intermittente, nous avons relevé dans la littérature un cas de coexistence avec un syndrome de CONN, un cas avec une anémie de BIERMER et un cas avec un lupus érythémateux chronique. Pour ce qui est du syndrome de CONN et de l'anémie de BIERMER, il semble que l'on puisse considérer ces coexistences comme étant fortuites. La coexistence lupus érythémateux chronique - porphyrie aiguë intermittente de l'observation de LINDEN (118) se rapproche de notre sujet, mais l'auteur lui-même a parlé de coïncidence fortuite et il est difficile sur ce cas, à notre connaissance unique, de tirer une conclusion. De plus, la porphyrie aiguë intermittente semble s'accompagner parfois d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique et parfois de modifications de l'iode protidique. Nous avons considéré que ces anomalies n'étaient que de simples épiphénomènes de la maladie porphyrique.

En somme les affections décrites avec la porphyrie aigüe intermittente nous ont donc semblé, excepté pour le lupus érythémateux aigü disséminé, n'être que des coïncidences fortuites.

En revanche, les diverses affections rencontrées avec le lupus érythémateux aigü disséminé posent d'intéressants problèmes et il semblerait que dans ces cas, le rôle joué par les phénomènes auto-immunitaires ne soit pas négligeable.

La littérature est en effet beaucoup plus riche en ce qui concerne les cas d'association lupus érythémateux aigü disséminé - affections diverses.

La coexistence d'un lupus érythémateux aigü disséminé et d'une affection thyroïdienne (les cas de lupus induits par des anti-thyroïdiens de synthèse étant exclus), se retrouvent dans de nombreuses publications qui tendent plutôt à réfuter l'hypothèse du hasard. Il paraît plus volontiers exister des liens entre les hyperthyroïdies, la thyroïdite de HASHIMOTO, le lupus érythémateux disséminé et d'autres maladies auto-immunes comme le purpura thrombopénique chronique. L'association lupus érythémateux disséminé et hyperthyroïdie pourrait donc, et avec la découverte du L.A.T.S., entrer dans le cadre des associations auto-immunes. La prédisposition génétique démontrée dans la maladie de BASEDOW et ce que l'on a coutume d'appeler le terrain lupique sont en faveur de l'hypothèse d'un phénomène de sommation de plusieurs affections auto-immunitaires.

L'association Sclérose en plaques -Lupus Erythémateux Aigü Disséminé prête beaucoup plus à discussion comme nous l'avons souligné dans le chapitre s'y référant. Mais si l'on tient compte qu'il semble de plus en plus probable qu'un

mécanisme immunitaire intervienne dans la sclérose en plaques, l'association de cette affection avec un lupus érythémateux aigu disséminé est des plus intéressantes, si tant est que les très rares observations de ce type rapportées soient reconnues comme associant véritablement ces deux maladies distinctes.

De nombreuses études ont également tenté de faire jouer au gonosome X un rôle important dans la pathogénie des désordres immunitaires et ceci afin d'expliquer la prépondérance féminine que l'on retrouve dans de telles affections. Les recherches entreprises n'ont pas toujours été probantes, mais on peut spéculer à la lumière de diverses observations qu'une possible interrelation existe entre la constitution chromosomique d'un individu et sa propension à développer des auto-anticorps qui peuvent de temps à autre avoir une expression clinique.

La coexistence de maladies néoplasiques et de lupus érythémateux disséminé est très intéressante à relever quand on sait que les maladies néoplasiques entraînent de la part de l'organisme porteur des réactions immunologiques. Cependant cette éventualité est relativement rare en ce qui concerne les cancers des différents organes. En revanche beaucoup plus intéressantes sont les associations avec les maladies néoplasiques des cellules immuno-compétentes et avec les thymômes. Et si dans l'état actuel de nos connaissances, il nous est difficile d'affirmer qu'il existe des inter-relations entre un thymôme, une myasthénie ou un lymphôme chez un malade atteint de lupus érythémateux aigu disséminé, il est très séduisant, à la vue de faits cliniques nombreux de supposer que ces inter-relations existent.

Enfin, les observations associant un lupus érythémateux aigu disséminé et une porphyrie cutanée tardive sont, à notre connaissance, au nombre de dix. Nous avons également retrouvé plusieurs observations mentionnant la coexistence chez un même patient d'une porphyrie cutanée tardive et d'une affection dont la pathogénie auto-immune est prouvée ou soupçonnée. Cependant les études entreprises n'ont jamais pu prouver que la porphyrie cutanée tardive soit une maladie auto-immune. Il reste néanmoins troublant de constater la fréquence avec laquelle cette affection s'associe avec des maladies auto-immunitaires, puisque nous avons colligé vingt-cinq observations de ce type.

En somme, après avoir fait une étude des affections décrites avec la porphyrie aiguë intermittente, d'où il ressortait que ces maladies coexisteraient apparemment de manière fortuite, nous avons tenté de faire une approche analogique des affections décrites avec le lupus érythémateux aigu disséminé. Il semble ressortir de cette étude analogique que les processus auto-immunitaires jouent un rôle que l'on ne peut pas négliger. Il nous est impossible, et ce serait très hasardeux, de conclure que l'association lupus érythémateux aigu disséminé - autre affection serait une association auto-immune.

Néanmoins, et après cette étude analogique, il semble que nous soyons autorisés, dans le cadre de la coexistence lupus érythémateux aigu disséminé - porphyrie aiguë intermittente à rejeter l'hypothèse d'une simple coïncidence et à suggérer qu'il s'agit là d'une association dont nous ne pouvons malheureusement pas expliquer le mécanisme intime.

C O N C L U S I O N S

=====

Ayant eu l'occasion d'observer un cas exceptionnel chez une même malade d'association d'un lupus érythémateux aigu disséminé et d'une porphyrie aiguë intermittente, nous avons cru intéressant de rapporter ce fait.

A notre connaissance, il n'existe que quatre observations faisant état d'une telle association et nous pensons que notre cas personnel est le cinquième.

Une telle étude nous a naturellement conduit d'une part à envisager les divers états associés soit à une porphyrie aiguë intermittente soit à un lupus érythémateux disséminé, d'autre part à laisser entrevoir les mécanismes étiopathogéniques susceptibles d'expliquer ces faits.

En ce qui concerne la porphyrie aiguë intermittente, il apparaît que les affections décrites avec elle sont probablement le seul fait du hasard.

En revanche, les diverses affections rencontrées avec le lupus érythémateux aigu disséminé posent d'intéressants problèmes et il semblerait que dans ce cas le rôle joué par les phénomènes auto-immunitaires soit prépondérant.

En ce qui concerne le cas de l'association d'un lupus érythémateux aigu disséminé et d'une porphyrie aiguë intermittente, on est en droit de se demander si la maladie lupique du fait de ses désordres immunologiques ne révèle pas l'anomalie génique responsable de la porphyrie aiguë intermittente.

En somme, bien que très exceptionnel, le fait qu'un patient puisse être atteint d'un lupus érythémateux aigu disséminé et d'une porphyrie aiguë intermittente nous paraît plus une association qu'une coexistence fortuite.

Le Président de la Thèse
Pr. D. COLOMB

Vu, Le Directeur de l'U.E.R. Sud-Ouest
Pr. J.M. ROBERT

Vu et Permis d'Imprimer
Lyon, le 12 JUIL. 1978

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales.

D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

=====

- 1 - ALARGON-SEGOVIA D., GALBRAITH R., MALDONADO J. and HOWARD F.M.
Systemic Lupus Erythematosus following thymectomy for myasthena gravis Report of 2 cases.
Lancet. 1963,2, 662,665.
- 2 - AMRHEIN J.A., KENNY F.M., ROSS D.
Granulocytopenia, lupus like syndrome and other complications of propylthiouracile therapy.
Jour Pediatrics. 1970, 76, 54-63.
- 3 - ARNOTT G., CARON J.C., BERGOEN H., FOURLINNIE J.C. et LAMBERT P.
Les porphyries
Lille Méd. 1972, 7, 911-921.
- 4 - BARIETY M. et Coll.
Coexistence d'une porphyrie cutanée tardive et d'un thymôme pseudo-séminomateux
Bull. Soc. Méd. Hôp Paris 1962, 78, 607.
- 5 - BARKER R. and ESTES F.
Family hemato-porphyrinuria and its association with chronic gastro-duodenal dilatation, peculiar fits and acute polyneuritis.
The Journal of the american Medical Assoc. 1912, 59, 718-719.

- 6 - BASILIERE J. and NEWCOMER A.D.
Primary aldosteronism associated with Acute intermittent porphyria
N. Engl. J. Med. 1971, 285, 595-98.

- 7 - BAUER E.
Akute Porphyrie im Kindesalter.
Annales Paediatric 1943, 160, 193-207.

- 8 - BAUMANN G., LOPEZ-AMOR E. and DINGNAN J.F.
Plasma arginine vaso-pressin in the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.
Amer. J. Med. 1972, 52, 19.

- 9 - BEESON P.B. and Mac DERMOTT W.
Textbook of Medecine, ed 11
W.B. SAUNDERS Co
Philadelphia. 1963, p 1269.

- 10 - BERNARD J.
Complete Remissions in Acute Leukemia
Israël J. Med. Sci. 1965, 1, 1316-22.

- 11 - BEST M.M.
A lupus like syndrome following propylthiouracile administration
J. Kent. Med. Assoc. 1964, 62, 47-49.

- 12 - BEYVIN A.J., THIVOLET J. et SCHMITT D.
Immunologie et immunopathologie du lupus érythémateux aigu disséminé.
Lyon Med. 1973, 229, 547-557.

- 13 - BIRCH C.A., COOK K.B., DREW C.E., LONDON D.R., MACKENZIE D.H. and MILNE M.D.
Hyperglobulineamic purpura due a thymic tumor.
Lancet. 1964, 1, 693.

- 14 - BOESTREM A.
Über toxisch bedingte aufsteigende Lähmung mit Hematoporphyrie Zugleich Beiträge
Zur Auffassung der Laurylalkohol Paralyse
Ztschr. Neurol. psychiat. 1920, 56, 181-212.

- 15 - BOLGERT M., CANIVET J. et LE SOURD M.
La porphyrie cutanée de l'adulte : étude de 9 cas et description.
Sem. des Hôp de Paris 1953, 32, 1587-1595.
- 16 - BOLOT J.F., BROCHIER Cl. et MONIER P.
Porphyrie Aigüe Intermittente
Cah. Med. Lyonnais 1974, 50, 2877-2882.
- 17 - BONDUELLE M.
La forme cyclique des polyradiculonévrites des Porphyries Aigües. Pronostic. Séquelles.
Bull et Mem. Soc. Hôp. Paris 1964, 115, 1115-1124.
- 18 - BOUCHERAT M.
Biosynthèse des porphyrines.
Cah. Med. Lyon, 1974, 50, 2861-2869.
- 19 - BOUCHERAT M.
Les porphyries
Thèse pharmacie Lyon 1965.
- 20 - BRADLEY W.G. and WHITTY C.W.M.
Acute optic neuritis : prognosis for development of multiple sclerosis.
J. Neurosurg. Psychiat. 1968, 11, 10-18.
- 21 - BRUNSTING L.A., BRUGSCH J.T. and O'LEARY P.A.
Quantitative investigation of porphyrin metabolism in diseases of the skin.
Arch. Derm. 1939, 39, 294-307.
- 22 - BUCHANAN W.W., CROOKS J., ALEXANDER W.D., KOUTAS D.A., WAYNE E.J. and GRAY K.G.
Association of Hashimoto's thyroïditis and rheumatoid arthritis.
Lancet. 1961, 1, 245-48.
- 23 - BURCH P.R.J.
Autoimmunity : Some aetiological aspects.
Lancet. 1963, 2, 1253-1257.
- 24 - BUREAU Y. et BARRIERE H.
Le lupus érythémateux
Encyclopédie Médico-Chirurgicale.

- 25 - CAMARATA R.J., RODNAN G.P. and JENSEN W.N.
Systemic rheumatic disease and malignant lymphoma.
Arch. Intern. Med. 1963, 3, 330-337.

- 26 - CAMBIER J. et MASSON M.
La Sclérose en plaques
in Abrégé de Neurologie,
Ed. MASSON. 1972 p 271.

- 27 - CAMPBELL K.
Case of hematoporphyrinuria
Journal. Ment. Sc. 1898, 44, 305-313.

- 28 - CANIVET J.
Données nouvelles sur la physio-pathologie de la
Porphyrie Aigüe.
Bull et Mém. de la Soc. Med. des Hôp. de Paris.
1964, 115, 1107-1113.

- 29 - CANNAT A. et SELIGMAN M.
Anticorps antinucléaires décelés par immunofluorescence.
Sem. Hôp. Paris. 1965, 41, 1090-98.

- 30 - CARRERE J.
Des manifestations neuro-psychiatriques des porphyries.
Thèse Med. Toulouse 1961.

- 31 - CASTAIGNE P., CAMBIER J., BRUNET J.P., DEVOIZE C.
Le test de charge au glyocolle au cours de la Porphyrie
aigüe intermittente.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris. 1964, 115, 1145-1149.

- 32 - CATTAN D., CAEN J., FERNANDEZ Y., IZARD J., LECLERC H.,
TANGUY A. et LEMENAGER J.
Purpura thrombopénique chronique, hyperthyroïdie, myxo-
dème pré-tibial et L.A.T.S.
Presse Médicale, 1970, 78, 1535-1540.

- 33 - CHAPEL T.A. and PURNS R.E.
Oral contraceptives and exacerbation of lupus érythematosus.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1971, 110, 366-369.

- 34 - CHAPUT J.C., SOL C., GARCIA B., PERLES C., PETITE J.P.,
GRIVAUX M. et HOUSET E.
Porphyrie aigüe intermittente associée à une anémie de
Biermer.
Sem. Hôp. Paris, 1972, 48, 3525-3530.

- 35 - CHEAH J.S., CHIA B.L., TAY H.H. and TAN B.Y.
Hyperthyroidism in Systemic Lupus Erythematosus.
Med. J. Aust. 1970, 2, 1029-1030.

- 36 - CHOLLET P., CAVAROC M., de LAGUILLAUMIE J., YERMIA J.C.
et REY M.
Erythroblastopénie et Lupus érythémateux disséminé.
La nouv. Presse Med. 1974, 3, 32.

- 37 - CHRISTENSEN K.N. and TORBEN K.
Latent cutaneous porphyria type PCT in a caucasian woman.
Am. J. Med. 1972, 53, 517-520.

- 38 - Conférence internationale sur les Porphyries.
Capetown Sept 1963
Résumé par GADJOS
in la Presse Med. 1963, 54, 2689.

- 39 - CORMANE R.H., SZABO E. and TIO T.H.
Histopathology of the skin in acquired and hereditary
porphyria cutanea tarda.
Br. J. Dermatol. 1971, 85, 531-539.

- 40 - CORNIL A., DEMANET C., VANGEEL P. et BASTENIE P.A.
Syndrome de Schwartz-Bartter au cours d'une Porphyrie
aigüe intermittente.
Acta Clin. Belg. 1965, 20, 286.

- 41 - COSENTINO J.L.
Association Grossesse et Porphyrie aigüe intermittente.
Thèse Médecine Lyon 1966.

- 42 - COSTERHUIS H.J. and DE HAAS W.H.
Rheumatic Diseases in Patients with Myasthenia gravis.
Acta Neurol. Scand. 1968, 44, 219-227.

- 43 - CRAM D.L., EPSTEIN J.H. and TUFFANELLI D.L.
Lupus Erythematosus and Porphyria.
Arch. of Derm. 1973, 108, 779-784.

- 44 - DAMESHEK W.
Immunologic proligeration and its relationship to certain
Forms of Leukemia and Related disorders.
Israël J. Med. Sci. 1965, 1, 1304-1315.
- 45 - DANOU G.
Lupus érythémateux disséminé et hyperthyroïdie.
Thèse Médecine Paris 1975.
- 46 - DEAN G. and BARNES H.D.
The inheritance of porphyria.
The British Med. J. 1955, 2, 89.
- 47 - DEATON J.G. and LEVIN W.C.
Systemic lupus érythematosus and acute myeloblastic leukemia.
Arch. Intern. Med. 1967, 120, 345-348.
- 48 - DELAY J., DENIKER P., COIFFU B. et JOUSSELIN D.
Porphyrie Aigüe Intermittente et troubles mentaux.
Ann. Médico-psychol. 1961, 119, 120-124.
- 49 - DELMAS-MARSALET Y., LEDUC M., LERCHE B. et GOUDEMAND M.
Tumeur du thymus et Lupus érythémateux disséminé.
La Presse Médicale, 1969, 77, 821-823.
- 50 - DORFMANN H., KAHN M.F., DE SEZE S.
Les lupus iatrogènes.
Nouvelle Presse Médicale 1972, 1, 43, 2907-2912.
1972, 1, 44, 2967-2970.
- 51 - DOWHES J.H., GREENWOOD B.H. and WRAY S.H.
Autoimmune Aspects of myasthenia gravis.
Quart. J. Med. 1966, 35, 85.
- 52 - DRUET Ph., DRYLL A., RYCKEWAERT A., de SEZE S. et KAHN M.F.
Polyarthrite Rhumatoïde et leucose lymphoïde chronique.
Sem. Hôp. Paris, 1969, 45, 489-498.
- 53 - DUBOIS E.L.
Systemic Lupus Erythematosus.
Mc Graw Edit. New York 1966.

- 54 - DUPERRAT B., DAVID V., AITKENG et LAURET P.
Porphyrie Cutanée tardive et Lupus Erythémateux chez une splenectomisée.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1968, 75, 424.
- 55 - EALES L. and LENNOX X.
Electrolytes abnormalities in porphyria.
Lancet 1969, 1, 51.
- 56 - ENGELBERTH O. and Al.
Autoantibodies in chromatin positive men.
Lancet 1966, 2, 1194.
- 57 - EPSTEIN J.H., TUFFANELLI D.L. and EPSTEIN W.L.
Cutaneous changes in the porphyrias : a microscopic study.
Arch. Dermatol. 1973, 107, 689-698.
- 58 - FAURES B.
Thymôme et Lupus érythémateux disséminé (A propos d'l observation).
Mémoire C E S Rhumato. Paris 1969.
- 59 - FAYOLLE J., PERROT H., TAULEIGNE C., CLAUDY A. et GIRARD M.
Lupus Erythémateux et Porphyrie hépatique.
Lyon Med. 1974, 232, 27-35.
- 60 - FERGUSON-SMITH M.A. and Al.
Frequency of autoantibodies in patients with chromatin-positive Klinefelter's syndrome and their parents.
Lancet, 1966, 2, 566-568.
- 61 - FITCHELIUS K.E.
Thymus funktionella sätallning bland de lympfoïda organem.
Nord Med. 1963, 69, 634.
- 62 - FOWLER C.J. and WARD J.M.
Brit. Med. J. 1975, 1, 663-664.
- 63 - FRY D. and MARKS V.
Serum Protein Bound Iodine in acute intermittent porphyria.
J. Endocr. and Metab. 1964, 24, 808.
- 64 - FUDENBERG H.
Immunological deficiency-auto-immune disease-lymphoma. Observations, implications and speculations.
Arth an Rheum. 1966, 9, 464-472.

- 65 - FULTON W.H. and DYKEN P.H.
Neurological syndromes of systemic lupus erythematosus.
Neurology, 1964, 14, 317.
- 66 - FUNKHOUSER J.W.
Thimoma associated with myacarditis and the LE cells
phenomena.
New. Eng. J. Med. 1961, 264, 34.
- 67 - GADJOS A. et Coll.
Porphyrie cutanée : Manifestations hématologiques et
infections répétées chez un jeune enfant.
Rev. Fr. Etudes Clin. Biol. 1963, 8, 386-392.
- 68 - GADJOS A.
Données récentes concernant la biosynthèse des porphyrines
et les porphyries.
La Presse Med. 1963, 71, 24, 1229-32.
- 69 - GADJOS A.
The therapeutic effect of adenosine 5 monophosphorique
acide in porphyria.
Lancet, 1961, 2, 175-177.
- 70 - GADJOS A.
Action de l'acide adénosine 5 monophosphorique du rat
blanc par intoxication avec l'exachlorobenzène.
Rev. Franç. D'Etudes chimiques et biologiques. 1961, 6,
553-559.
- 71 - GADJOS A., MERCIER H. et PLANCHON.
Trois cas de porphyrie idiopathique traités par l'acide
adénosine 5 monophosphorique.
La Presse Med. 1961, 69, 2431-33.
- 72 - GALBRAITH R.F., SUMMERSKIL W.H.J. and MURRAY J.
Systemic lupus érythematosus, Cirrhosis and Ulcerative
Colitis after Thymectomy for myasthenia gravis.
New. England. J. Med. 1964, 270, 229-231.
- 73 - GANDON-APOSTOLIDES A.
Syndrome lupique au cours d'une hyperthyroïdie. Responsa-
bilité probable du propylthiouracile.
Thèse Médecine Paris Ouest 1973 n° 26.

- 74 - GARCIN R.
Porphyrie Aigüe. Introduction Générale.
Bull. et Mem. de la Soc. Med. des Hôpitaux de Paris
1964, 115, 1089-1105.
- 75 - GARROD A.E.
On the occurrence and detection of hematoporphyrin in the
urine.
The Journal of physiology, 1892, 13, 598-620.
- 76 - GERNIGONNC.
Lupus Erythémateux Aigü Disséminé et Grossesse.
Thèse Médecine Paris 1968, n° 808.
- 77 - GIRONIG. and FERRARI N.L.
A case of thymoma, Anemia and systemic lupus érythématusus.
Osped. Maggiore. 1967, 62, 617-634.
- 78 - GODLEWSKY St.
Les Accidents nerveux de la Porphyrie idiopathique.
La Presse Med. 1963, 71, 2397-2400.
- 79 - GOLDIN H. and ROBBINS W.C.
A patient with myasthenia gravis, thymoma and lupus nephritis.
Arthr. and Rheum. 1963, 6, 272-273.
- 80 - GOLDSTEIN G. and MACKAY I.R.
The thymus in systemic lupus erythematosus : A quantitative
histopathological analysis and comparaison with stress involu-
tion.
Br. Med. J. 1967, 2, 475-478.
- 81 - GOOD R.A.
The first conférence on the thymus.
University of Minnesota. Minneapolis 1962.
- 82 - GORDON W.
The cutaneous lesions of systemic and chronic discoïd
lupus erythematosus and porphyria symptomatica in the
same patient.
Brit. J. Derm. 1966, 78, 53-54.
- 83 - GOUGEROT H.
Le lupus érythémateux myasthénique.
Arch. Derm. Syph. (Paris) 1937, 9, 345-353.

- 84 - GUNTHER H.
Erg. Allg. Path. 1922, 20, 608.

- 85 - GUNTHER H.
Deutsche Arch. Klin. Med. 1912, 105, 89.

- 86 - HALL R.
Immunologic aspects of thyroid function.
New England J. Med. 1962, 266, 1204-1211.

- 87 - HARRIS M. and Al.
Coexistent systemic lupus erythematosus and porphyria.
Arch. Inter. Med. 1966, 117, 425-428.

- 88 - HELLMAN E.S., TSCHUDY P. and BARTHIER F.C.
Abnormal electrolyte and water metabolism in acute
intermittent porphyria.
Amer. J. Med. 1962, 34, 734.

- 89 - HELLMAN E.S., TSHUDY D., ROBBINS J. and RALL J.E.
Elevation of the Serum Protein-Bound Iodine in acute
intermittent Porphyria.
J. Endocr. Metab. 1963, 23, 1185-1191.

- 90 - HENCH P.K., MAYNE J.C., KELLY J.M. and DOCKERTY M.B.
Clinical studies of the rheumatic manifestations of
lymphoma.
Arth. and Rheum. 1962, 3, 301.

- 91 - HESS E.V., ELIASSON S.G., GRIGSON J.P. and ZIFF M.
The thymus in Immunobiology.
GOOD and GABRIELSEN Ed. 1964.

- 92 - HETHERINGTON G.W., JETTON R.L. and KNOX J.M.
The Association of Lupus Erythematosus and Porphyria.
Br. J. Derm. 1970, 82, 118-124.

- 93 - HIJMANS W., DONIACH D., ROITT I.M. and HOLBOROW E.J.
Serological overlap between lupus erythematosus, rheuma-
toïd arthritis and thyroid auto-immune disease.
Brit. Med. J. 1961, 2, 909-914.

- 94 - HOFMANN H.
Lupus Erythematodes. Sitzung Deutsche Dermatologische Gesellschaft.
Tschechosl. Rep. 19-4-1925.
Zbl. Haut. u. Gesch. Kr. 1925, 17, 265.
- 95 - HOLBOROW E.J.
Serum anti-nuclear factor and auto-immunity.
Proc. Roy. Soc. Med. 1960, 53, 625-627.
- 96 - HOPPE-SEYLER F.
Medicinish-chemische Untersuschungen 1871.
Rapporté par Peyreffitte.
- 97 - HOWQUA J. and Mc KAY I.R.
L.E Cells in lymphoma.
Blood 1963, 22, 191.
- 98 - ISAACS P.
Myasthenia and Systemic lupus erythematosus.
Br. Med. J. 1971, 1, 339.
- 99 - JASHMAN D.P., MONTTO R.V. and REBUCK J.W.
Erythroid hypoplastic Anemia associated with begnin Thymoma
Amer. J. Clin. Path. 1962, 38, 152.
- 100 - JEFFREY A.
Acute intermittent porphyria. A clinical and biochemical study of 46 patients.
Medicine Baltimore. 1970, 49, 1-16.
- 101 - JOHNSON R.T. and RICHARDSON E.P.
The neurological manifestation of systemic lupus erythematosus. A clinical, pathological study of 24 cases and review of the litterature.
Medicine (Balt.) 1968, 47, 337-369.
- 102 - JULIEN Ch.
Manifestations neurologiques centrales du lupus érythémateux disséminé. Etude anatomo-clinique de cinq observations.
Thèse Paris. 1966, 260 p.

- 103 - KAHN MF., RYCKEWAERT A., CANNAT A., SOLNICA J. et de SEZE S.
Systemic lupus Erythematosus and dysgerminoma. Remission of the systemic lupus Erythematosus.
Clin. Exp. Immunol. 1966, 1, 355-359.
- 104 - KAHN MF. DANOU G. et BOURGEOIS P.
Association lupus érythémateux disséminé - hyperthyroïdie.
La Nouv. Presse Med. 1975, 4, 2810.
- 105 - KAMMERER H.
Klin. Wochenschr. 1930, 9, 1658.
- 106 - KANSKY A.
Porphyrinausscheidung im Harn bei erythematoses discoides chronicus.
Hautarzt. 1961, 12, 231.
- 107 - KAPPAS A. and GRANICK S.
Experimental hepatic porphyria : studies with steroids of physiological origin in man.
Ann N Y Acad Sci. 1968, 151, 842-849.
- 108 - KAY D.R., BOLE G.G. and LEDGER W.J.
Antinuclear antibodies, rheumatoid factor and C-relative protein in serum of normal women using oral contraceptives.
Arthritis Rheum. 1971, 14, 239-247.
- 109 - KISSEL P., DEBRY G., ROYER R., DUC M. et FLOQUET J.
Myasthénie grave au cours d'un lupus érythémateux.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris. 1966, 117, 151-160.
- 110 - KOUGH R.H. and BARNES W.T.
Thymoma associated with erythroïd aplasia, bullous skin eruption and the L.E. cell phenomena.
Ann of Int. Med. 1964, 1, 308.
- 111 - KRULIK M., RENOUX M. et DEBRAY J.
L'hypersécrétion inappropriée d'hormones anti-diurétiques (S.I.A.D.H.)
Sem. Hôp. Paris. 1972, 48, 3149-54.
- 112 - LANDWRITH J. and BERGER A.
Lupus Erythemateux and Syndrome de Klinefelter
Am. J. Dis. Child. 1973, 126, 851-853.

- 113 - LANSBURY J.
Collagen disease complicating malignancy.
Ann. Rheum. Dis. 1953, 12, 301.

- 114 - LAPRESLE J.
La Porphyrie Aigüe Intermittente. Etude Anatomo-Clinique.
Thèse Med. Paris 1950.

- 115 - LARSSON O.
Thymoma and systemic lupus erythematosus in the same patient.
Lancet. 1963, 2, 665-666.

- 116 - LEA S.L.
Clinical experiences with the LE Cell Test.
J. Mount. Sinai Hosp. NY. 1955, 22, 74-78.

- 117 - LIBRIK L., SUSSMAN L., BEJAR R. and CLAYTON G.W.
Thyrotoxicosis and collagen-like disease in three sisters of American Indian Extraction.
J. Pediatrics. 1970, 76, 64-68.

- 118 - LINDEN I., STEFFEN G., NENCOMER V. and CHAPMAN M.
Development of porphyria during chloroquine therapy for chronic discoid lupus erythematosus.
Calif. Med. 1954, 81, 235-238.

- 119 - LINKE A.
Thymustumor mit lupoïder Hepatitis.
Schweiz. Med. Wschr. 1965, 95, 1492-1494.

- 120 - LINSER P.
Ann. Derm. Syph. 1906, 79, 251.

- 121 - Mac SWEEN R.N.A.
Reticulum-cell sarcoma and rheumatoid arthritis in patient with a XY-XXY-XXXY. Klinefelter's and normal intelligence.
Lancet. 1964, 23, 480.

- 122 - MAHAUX J., VANDENDRIESSECHE R. et PAPE J.
Goitre, Lupus Erythémateux Disséminé et Grossesse. Mise en évidence du facteur L.E. et des Anticorps antithyroïdiens chez le nouveau-né.
Ann. End. 1962, 23, 110-115.

- 123 - MAKELA T.E., RUOSTEENOJA R., WAGER O., WALLGREEN J.R.
and JOKINEN E.J.
Myasthenia gravis and Systemic lupus erythematosus.
Acta Med. Scand. 1964, 175, 777-780.
- 124 - MANN J.G. and al.
Acute intermittent porphyria and hyperthyroidism.
J. Endocr. Metabol 1965, 9, 1151-1155.
- 125 - MARK G., PERLRORH M., TSCHUDY M.D. and HARVEY S.
Acute intermittent porphyria. News morphologic and bio-
chemical findings.
Am. J. Med. 1966, 41, 1.
- 126 - MARSDEN C.W.
Porphyria during chloroquine therapy.
Brit. J. Derm. 1959, 71, 219-222.
- 127 - MARSHALL J.S., WEISBERGER A.S., LEVY R.P. and BRECKENRIGE A.J.
Coexistent idiopathic thrombo-cytopenic purpura and
hyperthyroidism.
Ann. Int. Med. 1967, 67, 711-714.
- 128 - MARTIN W. and HECK F.
The porphyrin and porphyria. A review of 81 cases.
Amer. J. Med. 1956, 20, 239-250.
- 129 - MEISLIN A.G. and ROTHFIELD N.
Systemic lupus erythematosus in childhood.
Pediatrics 1968, 42, 37-49.
- 130 - MELLON J.P., PAY B.Y. and GREEN D.M.
Mongolism and thyroid autoantibodies.
J. Ment. Defic. Res. 1963, 7, 31-37.
- 131 - MELLORS R.C.
Implication of viruslike agent in the immunopathologic
disorders of NZB mice.
Arthr. and Rheum. 1966, 9, 868.
- 132 - MEYER ZUM BUSCHENFELDE K.H., GAMP A. and SCHILLING F.
Immunopathological Diseases and Phenomena associated
with Systemic Lupus erythematosus.
Clin. Wschr. 1965, 43, 892-898.

- 133 - MEYLER L.
Phagocytosis in drug allergy.
Act. Med. Scand. 1954, 150, 33-38.
- 134 - MILLER D.G.
The association of immune disease and malignant lymphoma.
Ann. Intern. Med. 1967, 66, 507-521.
- 135 - MILLER D.G.
"HODGKIN'S Disease, Lymphosarcoma and Chronic lymphocytic Leukemia".
In Immunological Diseases.
Boston : Little, Brown and Co. 1965 p 372-393.
- 136 - MILLER M.M.
La Grosse et les porphyries.
Thèse Genève n° 2723 1961.
- 137 - MORETTI G., RIVIERE J., STAEFFER J., MULET et AMOURETTI M.
Thyroïdite de Hashimoto, LED et purpura thrombopénique,
association auto-immune.
Sem. Hôp. Paris. 1964, 40, 2674.
- 138 - MONEM El MOFTY A. and Al.
Porphyrin Metabolism in Lupus Erythematosus.
Ind. J. Derm. 1967, 33, 109-114.
- 139 - MONIER J.C., THIVOLET., SEPETJIAN et POUSSET.
Signification et valeur diagnostic des différents types
d'A.N.F. mis en évidence par immuno-fluorescence sur
frottis de sang trypanosomé.
Lyon Médical. 1970, 223, 1007.
- 140 - NEUBERGER A., MUIR H.M. and GRAY C.H.
Biosynthesis of porphyrins and congenital porphyria.
Nature, London, 170, 164, 1952.
- 141 - NIELSEN B., NIELS A., THORN M.D.
Transient excess urinary excretion of antidiuretic material
in acute intermittent porphyria with hyponatremia and
hypomagnesemia.
Am. J. Med. 1965, 38, 385.
- 142 - O'CONNOR J.F. and MUSCHER W.J.
Central nervous system involvement in systemic lupus
erythematosus. A study of 150 cases.
Arch. Neurol. 1966, 14, 157-164.

- 143 - ORTIZ N.C. et LEROY E.C.
The coincidence of Klinefelter's syndrome and systemic lupus erythematosus.
Arth. Rheum. Dis. Abstr. 1969, 12, 241-246.
- 144 - PAPADOPOULOS G., ROUBEN J., MAHER E.
Lupus erythematosus and hyperthyroidism.
America J. Dis. Child. 1969, 118, 621-625.
- 145 - PASSARON N., LLOVERAS J.H., y VASQUEZ E.
Lupus erithematoso cronico exacerbado y porfiria aguda.
Arch. Argent. Derm. 1962, 12, 299.
- 146 - PASSOVANT P.
Physiologie et pathologie du thymus.
Le poumon et le coeur. 1967, 33, 881-1048.
- 147 - PEYREFITTE G.
La Porphyrie Aigüe Intermittente.
Thèse Lyon N° 199. 1965.
- 148 - PERLO V.P., FLAX M.H. and MOHR J.P.
Case Records of Severe Headache in a woman with Systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis.
New. Engl. J. Med. 1968, 273, 266-274.
- 149 - PHELIP X., GINTZ B., MICOUIN C. et CABANEL G.
Cancer et syndrome lupique.
La Nouv. Presse Med. 1974, 3, 386.
- 150 - POPOFF L., BALABANOFF K. et SAMSONOVA S.
Porphyrie et Lupus Erythemateux.
IXe Congrès de l'Association des Dermatologiste et syphiligraphes de langue française. Lausanne 1956.
Rapporté par TAULEIGNE.
- 151 - POUSSET G., TOURNIAIRE J., PERROT H. et PILLOT M.F.
Hyperthyroïdie et LEAD (2 observations)
Lyon Medical. 1971, 226, 141-147.
- 152 - QUILICHINI R. et GUERDER A.
Association Lupus érythémateux disséminé et porphyrie aigüe intermittente.
La Nouv. Presse Med. 1973, 2, 1074.

- 153 - RANDAK
Porphyrin bei lupus erythematodes disseminatus acutus.
Wiener Dermatologische Gesellschaft Sitzung 23. 10. 1924.
Zbl. Haut-u Geschl
kr 1925, 16, 382.
- 154 - RANKING J.E. et PARDINGTON S.L.
Lancet, 11, 607, 1890.
- 155 - RAZEMON P., DELMAS-MARSALET Y., LEFEBVRE J., MILBLED G.
et collaborateurs.
Aspects actuels de la pathologie du Thymus.
Lille Médical, 1967, 12, 1098-1115.
- 156 - REY-BELLET J.
Evolution EEG de plusieurs cas de PAI avec troubles mentaux.
Revue Neurol. 1962, 106, 147-151.
- 157 - RICHARDS F.F. and SCOTT J.J.
Glycine Metabolism in acute porphyria.
Clin. Sci. 1961, 20, 387-400.
- 158 - RIDLEY A. CAMERON.
Electrolytes abnormalities in porphyria.
Lancet, 1968, 2, 872.
- 159 - RIMINGTON C.
Ciba Foundation Symposium. Porphyrin biosynthesis and
metabolism.
Churchill ED : LONDON 252, 1955.
- 160 - RITZMANN S.E. and al.
Coexistent chronic Myelocytic Leukemia, Monoclonal gamma-
pathy and multiple chromo-somal Abnormalities.
Amer J. Med. 1966, 41, 981-989.
- 161 - ROTHMAN P.E.
Hemato porphyrinuria.
American J. of diseases of children. 32, 219-225, 1925.
- 162 - ROTMAN M., DORFMANN H., de SEZE S. et KAHN M.F.
Coexistence d'un lupus érythémateux disséminé et d'un
séminome de l'ovaire.
Nouv. Presse Med. 1972, 1, 853-857.

- 163 - ROTMAN M.
Lupus érythémateux disséminé et seminome de l'ovaire.
Thèse Paris 1971, n° 162.
- 164 - RYCKEWAERT A., HUBAULT A., KAHN M.F.
Deux associations intéressantes : polyarthrite rhumatoïde et myasthénie.
Polyarthrite rhumatoïde et leucémie lymphoïde chronique.
Europa Médica. 1964, 2, 115-119.
- 165 - RYCKEWAERT A.
Physiopathologie des maladies des os et des articulations.
Ed Baillière 1970 Paris.
- 166 - SAEED UZ ZAFER M., GRONEWALD W.R. and BLUHM G.G.
Coexistent Klinefelter's syndrome, acquired cutaneous hepatic porphyria and systemic lupus erythematosus.
Henry Ford. Hosp. Med. J. 1970, 17, 227-232.
- 167 - SALMON M.A. and ASHWORTH M.
Association of auto-immune disorders and sex-chromosome anomalies.
Lancet 1970, 2, 1085-1086.
- 168 - SCHEUER-KARPIN R.
Malignant lymphoma and acute systemic lupus erythematosus.
Br. Med. J. 1972, 4, 116.
- 169 - SCHULTZ et BAUMSTARK
Citée d'après GARCIN.
- 170 - SCHVARTZ R.S. and BELDOTTI L.
Malignant lymphomas following allogenic disease : transition from an immunological to a neoplastic disorder.
Science. 1965, 149, 1511-14.
- 171 - SELIGMANN M., CANNAT A., HAMMARD M.
Studies on antinuclear antibodies.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1965, 124, 816-832.
- 172 - SERVI M. et RESTIVO M.L.
Su di un caso di lupus eritematoso sistemico con manifestazioni cliniche rare : anemia emolitica, manifestazioni cutanee atipiche, amaurosi.
Il Policlinico, 1964, 71, 1649-1658.

- 173 - SHELDON M.
Myasthenia and Systemic lupus erythematosus.
Br. Med. J. 1972, 1, 380.
- 174 - SHEMIN D. and RUSSEL C.S.
The mechanism of porphyrin formation. The rôle of the tricarboxylic cycle.
The journal of biological chemistry. 192, 315, 1951.
- 175 - SIEGEL N., LEE S.L., WIDELOCK D., REILLY E.B., WISE G.J., ZINGALE S.B. and FUERST H.T.
The epidemiology of systemic lupus erythematosus. Preliminary results in New-York city.
Arthr. and Rheum. 1961, 4, 439.
- 176 - SING B.N.
Thymoma presenting with polyserositis and the lupus erythematosus syndrome.
Aust. Ann. Med. 1969, 18, 55-58.
- 177 - STEIN J.A. and TSCHUDY D.P.
Acute intermittent porphyria a clinical and biochemical study of 46 patients.
Medicine 1970, 49, 1-16.
- 178 - STEINER H. und Al.
Porphyria cutanea tarda, sclérodermie, leukopenie und hemolytische anemie.
Schweiz Med. Wochenschr. 1967, 17, 538-546.
- 179 - STERN M., KOLTERMAN O., Mc DEVITT H. and REAVEN G.
Acquired type 3 hyperlipoproteinemia.
Arch. Intern. Med. 1972, 130, 817-821.
- 180 - STOKVIS
Cité d'après GARCIN.
- 181 - STREJCEK J.
Pseudomyasthenic syndrome in Systemic Lupus Erythematosus.
Lancet. 1967, 2, 368-369.
- 182 - TAKIGAWA M. and HAYAKAWA M.
Thymoma with systemic lupus erythematosus, Red Blood Cell aplasia and herpes virus infection.
Arch. Dermatol. 1974, 110, 99-102.

- 183 - TALAL N., BUNIM J.J.
The development of malignant lymphoma in patients with Sjögren's syndrome.
Amer. J. Med. 1964, 35, 529.
- 184 - TAULEIGNE C.
L'association Lupus Erythémateux Porphyrie Hépatique.
Thèse Médecine Lyon 1974, n° 26.
- 185 - TAYLOR J.S.
Porphyria cutanea tarda symphomatica.
Cutis, 1970, 6, 1261-1274.
- 186 - THIERS H., VACHON R., FAYOLLE J. et LEVRAT R.
Syndrome clinique de Lupus Erythémateux subaigü déclenché par un mésothéliome pleural.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1961, 68, 529.
- 187 - THIO T.H. and Al.
Autoimmunity and cutaneous porphyria.
S. Afr. J. Lab. Clin. Med. 1971, 199-201.
- 188 - TRAD J., PARAF A., GAUBERT R. et TEXIER J.
Lupus Erythémateux iatrogène transitoire avec érythroblastopénie et granulopénie.
Sem. Hôp. Paris 1970, 46, 3013-3019.
- 189 - TUDICHUM I.L.W.
Rep. Med. Off. Privy Council, 10 Appendice 7, 227, 1867.
Rapporté par PEYREFITTE.
- 190 - VACHON R.
Lupus Erythémateux Subaigü apparu au cours d'une récidence ganglionnaire d'un néoplasme du sein.
Lyon Med. 1961, 206, 259-260.
- 191 - VACHTENHEIM J., VYKOURIL J.
Methylthiouracile as a provocative factor in systemic lupus erythematosus.
Cas. Lek. Cesk. 1963, 102, 1413-1416.
- 192 - VICKERS C.F. and SNEDDON I.B.
Subacute systemic lupus erythematosus : porphyria.
Brit. J. Derm. 1962, 74, 155.

- 193 - VITALE C., KAHN M.F., de SEZE M. et de SEZE S.
Névrite optique, myélite et maladie lupique.
Ann. Med. Inter. 1973, 124, 211-216.
- 194 - VOLPE R., HENRILL E., LAMK L., CLARKE P.V., ROW V.V.
The pathogenesis of grave's disease : a disorder of
delayed hypersensitivity ?
Mayo Clinic Proceedings 1972, 47, 824-832.
- 195 - WALDENSTROM J.
Studien über Porphyrie.
Acta Medica Scandinavica Supp. 82, 1-254, 1931.
- 196 - WALZER R.A.
Case for diagnosis : hypersensitivity reaction to pro-
pylthiouracile with immuno-leucopenia.
Arch. Of. Derm. 1962, 86, 820-828.
- 197 - WANEBO H.J., RAWSON R.W.
Lupus erythematosus complicated by the chiari-frommel
syndrome and auto-immune thyroïditis.
Arch. Int. Med. 1969, 124, 619-622.
- 198 - WHITE R.C., BASS B.H., WILLIAMS E.
Lymphadenoid goitre and the syndrome of systemic lupus
erythematosus.
Lancet 1961, 1, 368-373.
- 199 - WILLIAMS E.D., ENGLE E. and FORBES A.P.
Thyroïditis and gonadal dysgenesis.
N. Engl. J. Med. 1964, 270, 805-810.
- 200 - WING E.S., ASPER S.P.
Treatment of thyrotoxicosis with propylthiouracile.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 1952, 90, 210-227.
- 201 - WOLF J.K., GOKCEN M. and GOOD R.A.
Hereditary diseases of mesenchymal tissues : clinical and
laboratory study of one family.
J. Lab. Clin. Med. 1963, 61, 230.
- 202 - WOLF J.K. and BARROW S.
Myasthenia and Systemic lupus erythematosus.
Arch. Neurol. (Chicago) 1966, 14, 254-258.

- 203 - WOLFRAM St.
Über Porphyrinkolik Ein Beitrag zur Symptomatologie des
Erythematoses Acutus.
Hautarzt 1952, 3, 298-300.
- 204 - WRIGHT R., MORTON J.A. and TAYLOR K.B.
Immunological Studies in multiple sclerosis : incidence
of circulating antibodies to dietary proteine and auto-
antigens.
Brit. Med. J. 1965, 1, 491-492.
- 205 - ZELIGMAN I.
Urinary excretion of porphyrin in dermatoses.
Arch. Derm. 1946, 54, 281-291.
- 206 - PERROT H.
Médicaments et porphyries.
Cah. Med. Lyon, 1974, 50, 2905-2914.

- TABLE DES MATIERES -
=====

INTRODUCTION.....	1
NOTRE OBSERVATION.....	3
LA PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE.....	18
- Historique.....	19
- Etude Biochimique des Porphyrines.....	22
- Etude Nosologique des Porphyrines.....	35
- La Porphyrie Aigüe Intermittente.....	41
- Diagnostic de la porphyrie aigüe.....	60
ASSOCIATIONS DECRITES AVEC LA PORPHYRIE AIGUE.....	65
- Anomalies ioniques.....	66
- Glande thyroïde.....	72
- Anémie de BIERMER.....	76
- Lupus érythémateux chronique.....	80
- Commentaires.....	82
LE LUPUS ERYTHEMATEUX AIGU DISSEMINÉ.....	84
- Historique, Définition.....	85
- Le lupus érythémateux aigu disséminé...	88
ASSOCIATIONS DECRITES AVEC LE LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ.....	99
- Affections thyroïdiennes.....	100
- Sclérose en plaques.....	110
- Syndrome de KLINEFELTER.....	115
- Maladies néoplasiques.....	118
- Lymphomes.....	120
- Thymus.....	125
- Porphyrie cutanée tardive.....	131

LUPUS ERYTHEMATEUX AIGU DISSEMINÉ ET PORPHYRIE AIGU INTERMITTENTE.....	140
- Observations.....	141
- Points communs et divergents.....	146
- Porphyrinuries et lupus érythémateux...	149
- Commentaires.....	152
CONCLUSIONS.....	157
BIBLIOGRAPHIE.....	159
TABLE DES MATIÈRES.....	181

I. C. VAUBECOUR
l'imprimerie des étudiants lyonnais
11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85

I. C. VAUBECOUR
l'Imprimerie des étudiants lyonnais
11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85